

Aus der Universitäts-Frauenklinik in Marburg/Lahn
(Direktor: Prof. Dr. med. R. Buchholz)

THESIS

MARBURG

1967

**Oestrogenausscheidung vor
und nach Ausschaltung
der Ovarialfunktion bei Frauen
in der Prae- und Postmenopause**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

in der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität zu Marburg/Lahn

vorgelegt von

Oskar Zelder

aus Mährisch-Schönberg

Marburg 1967

Aus der Universitäts-Frauenklinik in Marburg/Lahn
(Direktor: Prof. Dr. med. R. Buchholz)

**Oestrogenausscheidung vor
und nach Ausschaltung
der Ovarialfunktion bei Frauen
in der Prae- und Postmenopause**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

in der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität zu Marburg/Lahn

vorgelegt von

Oskar Zelder

aus Mährisch-Schönberg

Marburg 1967

Fotodruck von Erich Mauersberger in Marburg

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg/L. am 8.5.1967
Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan: Prof. Dr. med., Dr. med. dent. H. Heuser

Referent: Prof. Dr. med. A. Würterle

Correferent: Prof. Dr. med. R. Buchholz

Meinen Eltern
in Dankbarkeit gewidmet



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153520_0187

Inhaltsverzeichnis

	Seite
ANATOMIE	
ENDOKRINE REGULATION	
Entwicklung und Bau der Ovarien	1
Primärfollikel	
Sekundärfollikel	
Tertiärfollikel	2
Reifer Follikel	
Follikelatresie	
Corpus luteum	3
Die Steuerung der Ovulation	
Follikelreifung	5
Feed-back Mechanismus	6
Die Nebennieren	
Die Hypophyse	7
STEROIDHORMONE	
Chemie. Nomenklatur	9
Stereochemie	10
OESTROGENE	
Chemie	11
Einheit	12
Physiologische Wirkung	
Biochemische Wirkung	
Oestrogenwerte bei normalen Personen	17
Oestrogenausscheidung im Harn	
Oestrogenausscheidung bei normalen Frauen	
in der Geschlechtsreife	
Oestrogenausscheidung im Klimakterium, in der	
Menopause und Postmenopause	20

METHODE

MATERIAL

Oestrogenbestimmung mit der Methode von BROWN	22
--	----

Beschreibung der Methode

Materialien 26

Reinigung der Glasgeräte 27

Zuverlässigkeitskriterien der BROWN'schen

Methode sowie Berechnungen. Formeln.

Untersuchungszut	34
------------------	----

Das Sammeln des Harns	35
-----------------------	----

ERGEBNISSE

Oestrogenausscheidung bei Frauen vor der Menopause vor und nach Ovariektomie	36
--	----

Oestrogenausscheidung bei Frauen vor der Menopause vor und nach Ausschaltung der Ovarien durch Röntgen- bestrahlung	40
---	----

Oestrogenausscheidung bei Frauen nach der Menopause vor und nach Ovariektomie	43
---	----

Oestrogenausscheidung bei Frauen nach der Menopause vor und nach Ausschaltung der Ovarien durch Röntgen- Radium-Intensiv-Bestrahlung	46
--	----

Oestrogenausscheidung bei Frauen vor der Menopause vor und nach Hysterektomie	49
---	----

Der Oestriol / (Oestron + Oestra- diol) - Quotient	55
---	----

DISKUSSION	56
------------	----

ZUSAMMENFASSUNG	68
-----------------	----

LITERATUR

DANKSAGUNG

ANATOMIE

ENDOKRINE REGULATION

Es erscheint sinnvoll, zur Einführung in die klinische Problematik einen kurzen Überblick über den Bau der oestrogenbildenden Organe und deren Beziehung zur inneren Sekretion zu geben. Anatomie und endokrine Funktion bilden eine Einheit, Rückschlüsse vom einen oder anderen allein sind unmöglich.

Entwicklung und Bau der Ovarien

Urgeschlechtszellen, die vom Primitivstreifen über die Keimbahn und den Enddarm zum Keimepithel an die mediale Wand der Urnierenfalte wandern, regen dort die Entwicklung der zunächst indifferenten Gonadenanlagen an.

Die Gonadenanlage wandelt sich beim etwa 20 mm langen Embryo zum Ovarium um. Es bilden sich sekundäre Keimstränge aus den Urgeschlechtszellen. Oberflächlich entsteht die Tunica albuginea durch Fibrosierung der Mesenchymzellen. In der Tiefe bilden sich die Primärfollikel, von denen bei der Geburt etwa 200 000 in jedem Ovar vorhanden sind. Mit dem Alter nehmen diese stetig ab und fehlen nach der Menopause schließlich ganz.

In der geschlechtsreifen Zeit sind die Ovarien entsprechend ihrer Funktion starken monatlichen Veränderungen unterworfen. Heranreifen von Primärfollikeln wechselt mit der Bildung und Rückbildung des Corpus luteum (70).

Primärfollikel

Der Primärfollikel besteht aus der Eizelle und einem einschichtigen platten Epithel. Für die Eizelle beginnt eine sogenannte erste Ruhepause von unterschiedlich langer Dauer.

Sekundärfollikel

Von der Geburt bzw. höchstens vom Ende des ersten Lebensjahres erstreckt sich eine Wachstumsperiode bis zum Klimakterium. Bis

zur Pubertät wachsen nur einzelne Primärfollikel allmählich heran. Mit Beginn der Pubertät erfolgt besonders an der Oberfläche des Ovars ein rasches Wachstum. Die herangewachsenen Follikel wandern von der Ovarialrinde zum Mark. Das einschichtige Follikel­epithel wird durch Mitosen zur mehrschichtigen Membrana granulosa umgebaut. Der Sekundärfollikel ist fertig.

Tertiärfollikel

Eizelle und Follikel wachsen weiter. In den Follikel­epithel­zellen kommt es zu Spaltbildungen, die zusammen mit einer Zytolyse zur Hohlraumbildung führen. Diese Hohlräume werden ab einer gewissen Größe als Cavum folliculi bezeichnet. Die Eizelle liegt im Cumulus oviger der Follikelwandung an. Die Membrana granulosa, die mehrschichtige Follikelauskleidung, wird durch eine Grenzmembran von der Theca folliculi getrennt. Diese teilt sich später in die blut- und lymphgefäßreiche Theca interna (62) und die bindegewebige Theca externa, als äußerste Hülle. Die palisadenartig angeordneten Zylinderepithelien, die die Eizelle im Cumulus oviger umgeben, werden als Corona radiata bezeichnet. Zwischen dieser und der Eizelle bildet sich die glasklare Zona pellucida oder das Oolemma.

Der Durchmesser dieses fertigen Tertiärfollikels beträgt 5 - 8 mm. In einer zweiten Ruheperiode können massenhaft herangewachsene Tertiärfollikel monate- oder jahrelang oberflächennahe verharren.

Reifer Follikel

Durch einen periodisch einsetzenden Impuls reift der Tertiärfollikel. Es proliferieren besonders die Granulosa und die Theca interna, von wo es zu einer deutlichen Vascularisation des gesamten Gebildes kommt. Innerhalb von 2 Tagen ist dieser Vorgang abgeschlossen und der Follikelsprung setzt ein. Das Ei wird ausgestoßen.

Follikelatresie

Während aller Entwicklungsstadien sterben uneröffnete Follikel ab. Diese Follikel werden atretisch. Die Follikel­epithelien

lösen sich auf, die Grenzmembran verdickt sich zu einer hyalinen Membran, die Theca wandelt sich in eine Epitheloidzellschicht um. Als Rest der Eizelle bleibt eine Zeit lang das Oolemma erhalten. Eine bindegewebige Narbe, das Corpus atreticum, bleibt zurück.

Corpus luteum

Es entsteht innerhalb von drei Tagen nach dem Follikelsprung durch Aneinanderlegen zurückgebliebener Follikelhüllen. Granulosa und Theca interna sind beteiligt. Die Thecazellen werden lipidreich und schwellen an. Bereits nach 6 bis 8 Stunden ist diese Luteinisierung beendet (29). Dann werden die Granulosazellen zu Granulosaluteinzellen, erkenntlich durch eine Gelbfärbung infolge Lipoidablagerung. Zehn bis zwölf Tage nach der Ovulation, also kurz vor der Menstruation, ist das Corpus luteum am größten. Vom 26. - 28. Zyklustag bildet es sich zurück. Vier bis sechs Wochen später ist das Gebilde total verfettet und zum Corpus albicans geschrumpft (62).

In der Schwangerschaft entsteht das Corpus luteum graviditatis. Die Follikelbildung endet bald nach der Menopause. Im Altersovar fehlen alle Formen der Follikel. Im Senium liegt nur noch ein fester funktionsloser Bindegewebskörper vor.

Die Steuerung der Ovulation

Der Follikelsprung bei der funktionell gesunden Frau wiederholt sich periodisch. Der Impuls geht vom Hypothalamus aus, wie tierexperimentell bewiesen wurde (5). Dabei spielen die Hypophyse und das Ovar eine untergeordnete Rolle, da sie keine rhythmische Aktivität besitzen.

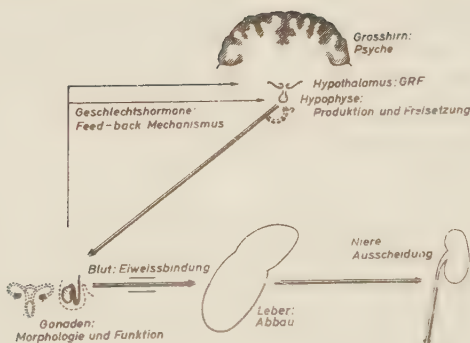


Abb. 1: Faktoren, die den Gonadotropinspiegel des Organismus regulieren (nach APO-STOLAKIS und VOIGT, 1965).

NIKITOWITCH-WINER (50) erzeugte 1959 durch intrahypophysäre Injektion eines Extraktes aus der Eminentia mediana des Tuber cinereum eine Ovulation.

Die humorale Impulsübertragung durch Neuroinkrete, die sog. Gonadotropin-releasing-factors erfolgt über den Hypophysenstiel und ist weitgehend von der Intaktheit der portalen Kapillarnetze abhängig, zumal in der Eminentia mediana zahlreiche Nervenendigungen engen Kontakt zu den Kapillaren haben. Dort spielen sich über endotheliale Fenster der Kapillärwände die aktiven Neuroinkretionsvorgänge ab (32).

Nach Stiieldurchtrennung kommt es bei Ausfall dieses portalen Gefäßsystemes zu Zyklusstörungen und Atrophie der Gonaden. Nach anderer Meinung soll es durch Pfortaderschäden zu Parenchymnekrosen in der Adenohypophyse kommen, die eine verminderte Gonadotropinausschüttung zur Folge haben.

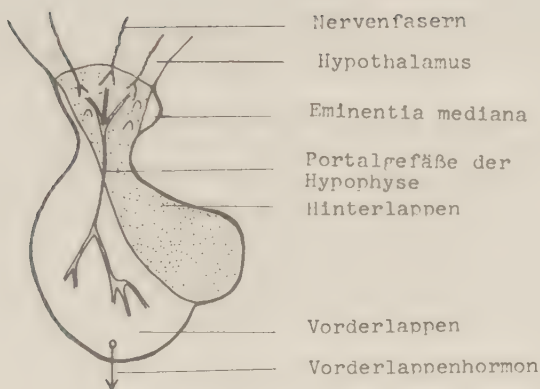


Abb. 2: Schematische Darstellung der Anatomie des Hypothalamus und der Hypophyse (nach HARRIS).

Follikelreifung

Die Follikelreifung wird durch die beiden gonadotropen Hormone FSH (follikelstimulierendes Hormon) und LH (luteinisierendes Hormon), auch ICSH (Interstitialzellen stimulierendes Hormon) genannt, beeinflusst.

FSH fördert das Wachstum der Granulosazellen und die Liquorbildung in den Tertiärfollikeln.

LH regt die Produktion von Oestrogenen in der Theca interna an. Für die Follikelreifung und die Luteinisierung der Granulosazellen ist ein bestimmtes Zusammenspiel dieser Faktoren wichtig. Im normalen Zyklus der geschlechtsreifen Frau sind die Harnausscheidungswerte der Gonadotropine bis auf einen Anstieg in der Zyklusmitte ziemlich niedrig. APOSTOLAKIS (3) fand 1959 10 - 20 HMG E/100 ml Plasma, also einen hohen Wert, in der Mitte des Zyklus. Ein Zusammentreffen des Gipfels mit der Ovulation ist nicht bewiesen. Nach LORAINE u. M. (44) soll der Gonadotropingipfel nie vor dem Oestrogengipfel, jedoch immer gleichzeitig oder später erschienen sein. Nach BROWN et al. (16) be-

sonders in der Follikelphase überwiegend FSH vor. McARTHUR et al. (46) fand überwiegend ICSH in der Zyklusmitte. BUCHHOLZ (18) konnte ICSH und Gesamtgonadotropine während des Zyklus nachweisen.

Nach der Menopause erfolgt im Harn eine vermehrte Ausscheidung, wobei es sich ebenfalls fast nur um ICSH und FSH handelt. Der Gehalt an FSH in der Hypophyse ist nach der Menopause erhöht (35). APOSTOLAKIS und LORAINE (4) fanden 1960 32 HMG E/100 ml Plasma, gleichzeitig im 24 Std.-Urin ein Mittel von 76 HMG. LTH (luteotrophes Hormon) regt im Tierversuch die Sekretion von Progesteron im Corpus luteum an, die bereits vor der Ovulation beginnt.

F e e d - b a c k M e c h a n i s m u s

Durch einen sog. Feed-back Mechanismus steuern die Ovarialhormone die Ausscheidung der Gonadotropine.

Ovariectomie bzw. Erlöschen der Ovarialfunktion nach der Menopause führen zu einer stärkeren gonadotropen Aktivität der Hypophyse. Nach BUCHHOLZ (19) steigt die Ausscheidung an bis das Höchstmaß der Funktionsfähigkeit der Hypophyse erreicht ist. Nach der Kastration ist der Gonadotropinspiegel der Hypophyse erhöht, ebenso ist die Ausscheidung der Harn-Gonadotropine erhöht. Auch eine partielle Ovariectomie oder eine Röntgenbestrahlung der Ovarien führen zu einer erhöhten Gonadotropinausschüttung. Aus diesen Ergebnissen kann man umgekehrt bei starker ovarieller Tätigkeit auf eine Zügelung der Hypophyse schließen.

Oestrogengaben führen zur Atrophie der Ovarien. Es folgt eine verminderte Ausschüttung von Gonadotropinen. Die vermehrte Ausschüttung von FSH bei kastrierten Frauen läßt sich durch Oestrogengaben unterdrücken.

D i e N e b e n n i e r e n

Die Nebenniere besteht aus der Rinde und dem Mark. Die Rinde entsteht aus dem Coelomepithel. Das Mark geht später aus der Sympathicusanlage hervor. Die Markzellen bräunen sich mit Chromsäurefärbung. Sie werden als chromaffine Zellen bezeichnet.

Die Nebennieren sind den oberen Polen der Nieren angelagert. Das Gewicht der Nebenniere beträgt etwa 10 g. Die Rinde ist daran zu 80 - 90 % beteiligt. Durch Lipoidablagerungen erscheint sie gelb. Das Mark ist weiß.

Die Rinde wird in eine Zona glomerulosa, Zona reticularis und eine Zona fasciculata unterteilt. Die Zona glomerulosa setzt sich aus kugeligen epithelialen Zellen zusammen. Die Zona reticularis wird aus einer ungleichmäßigen Netzstruktur gebildet. Die Zona fasciculata besteht aus Zellsträngen. In der Zona fasciculata findet man Lipofuscin. Das Organ ist reich an Lipoiden, Cholesterin, Cholesterinestern, Acetylphosphatiden und Vit. C.

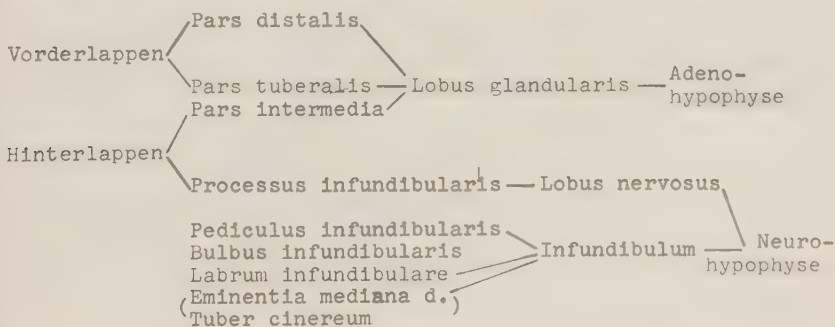
Die einzelnen Zonen verharren nicht in einem stabilen Zustand. Je nach Stimulierung durch ACTH kann es zu einer Vergrößerung oder Verschmälerung der Zona fasciculata auf Kosten der Zona glomerulosa kommen. Hypophysektomie bewirkt eine Verschmälerung bzw. Rückbildung der peripheren Rindenabschnitte.

Es sind zahlreiche Steroide aus der Nebennierenrinde isoliert worden. Wir unterscheiden mineralaktive, zuckeraktive und sexualaktive. Die Umwandlungsprodukte der letzteren sind die 17-Ketosteroide.

Im Mark wird Adrenalin und Arterenol gebildet (8).

Die Hypophyse

Nach SPATZ (66) unterteilt man die Hypophyse in eine Adenohypophyse und Neurohypophyse.



Tab. 1:

Nomenklatur der Hypophyse (nach APOSTOLAKIS und VOIGT).

Es soll in diesem Zusammenhang nur auf die Adenohypophyse hingewiesen werden.

Die Adenohypophyse ist walzenförmig. Hinten ist in eine Ausbuchtung der Hinterlappen eingefügt. Aus dem Hinterlappen zieht der Hypophysenstiel zum Boden des Zwischenhirns. Die Hypophyse liegt in der Fossa hypophyseae des Keilbeins. Der Stiel durchbricht das Diaphragma sellae, einen Teil der Dura. So kann man einen intrasellären Vorderlappen und Hinterlappen mit einer Zwischenzone von einem extrasellären Trichter und Trichterlappen trennen.

Die Hypophyse liegt in der Nähe des Chiasma opticum und des Sinus cavernosus. Die Gefäßversorgung erfolgt durch Äste der A. carotis interna und der Aa. communicantes posteriores. Der venöse Abfluß geht in den Sinus cavernosus. Außerdem gibt es sog. hypophysäre Pfortadern, die sich aus Kapillarnetzen des Vorderlappens und des Trichters zusammensetzen (32).

Die Hypophyse wiegt bei einer Frau etwa 0,65 g, der Vorderlappenanteil beträgt 80 %.

In der Schwangerschaft nimmt das Gesamtgewicht des Organs durch Vergrößerung zu.

Die Adenohypophyse besitzt epitheloides Drüsengewebe ohne Ausführungsgänge, die von zahlreichen Kapillaren durchzogen werden. Man unterscheidet chromophobe und chromophile Vorderlappenzellen. Die chromophoben sind unscharf begrenzt und bilden oft Plasmodien. Sie färben sich äußerst schwach, da sie keine Granula enthalten. Sie sind in der Mehrzahl vorhanden und bilden die Stammzellen der Chromophilen.

Mit Spezialfärbungen konnte ROMEIS (58) die Vorderlappenzellen besonders differenzieren und bezeichnete sie nach dem griechischen Alphabet:

α -Zellen = eosinophile Zellen

β -Zellen = Teil der basophilen Zellen

γ -Zellen = Hauptzellen

Ferner δ -, ϵ -Zellen.

In der Schwangerschaft treten Sonderformen, die η -Zellen, auf.

Beim Menschen konnten nach Kastration keine Kastrationszellen, jedoch in großer Zahl vergrößerte α -Zellen gefunden werden. Der Trichterlappen legt sich als schmale Zellschicht vom Vorderlappen ausgehend dem Trichter an und reicht bis zum Hypothalamus. Hier findet man hell- und dunkelkernige Tuberaliszellen.

Die Zwischenzone ist ein kleines unscharf begrenztes Gebiet zwischen Vorder- und Hinterlappen. Hier trifft man auf zahlreiche basophile und wenige eosinophile Intermediazellen und Kolloidzysten.

STEROIDHORMONE

C h e m i e . N o m e n k l a t u r

Geschlechts- und Nebennierenrindenhormone sind Steroide. Das Steroidgerüst besteht aus den drei sechsgliedrigen Ringen A, B, C und dem fünfgliedrigen Ring D mit zwei Methylgruppen an C_{10} und C_{13} . Die Methylgruppe an C_{10} fehlt bei den Oestrogenen. Der Ring A ist aromatisch (2).

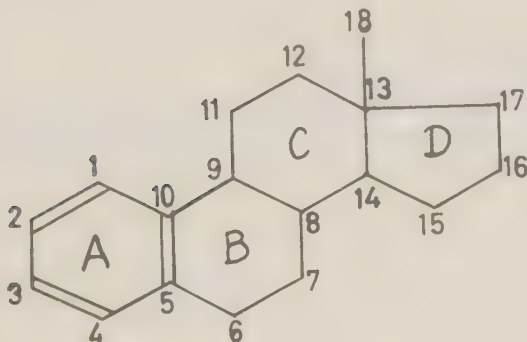


Abb. 3: Das Steroidgerüst (phenolisch)

Nach der Anzahl der Kohlenstoffatome kann man die Steroide mit zwei Methylgruppen folgendermaßen unterteilen:

- C_{19} -Steroide: Bei C_{17} keine Seitenkette. Testosteron und Androgene.
- C_{21} -Steroide: Bei C_{17} Seitenkette mit 2 C-Atomen. Progesteron, Nebennierenrindenhormone.
- C_{24} -Steroide: Bei C_{17} verzweigte Seitenkette mit 5 C-Atomen. Gallensäuren.
- C_{27} -Steroide: Bei C_{17} verzweigte Seitenkette mit 8 C-Atomen. Cholesterin und Vorstufen des Vitamin D.

S t e r e o c h e m i e

Die stereochemische Struktur beeinflusst stark die biologische Wirksamkeit vieler Hormone. Deshalb ist eine genaue Bezeichnung notwendig.

Die Bezeichnung α - oder β -Form bezieht sich auf Substituenten, die an C_{10} oder C_{13} in Trans- oder Cis-Konfiguration stehen.

Cis-Konfiguration = räumlich auf der gleichen Seite der Ringebene wie die Bezugspunkte stehend.

Trans-Konfiguration = räumlich auf der anderen Seite der Ringebene wie die Bezugspunkte stehend.

Cis (β) wird durch eine ausgezogene Linie, Trans (α) durch eine unterbrochene Linie gezeichnet.

Die Methylgruppe an C_{10} und mit wenigen Ausnahmen an C_{13} , also die Bezugspunkte, werden als über der Ringebene stehend angenommen.

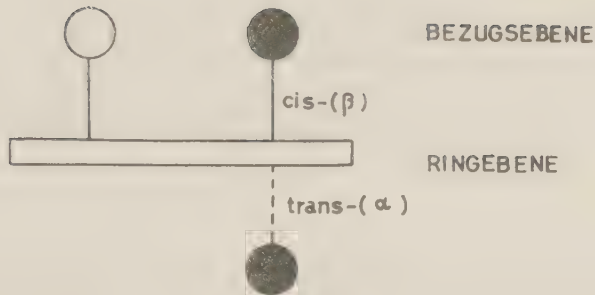
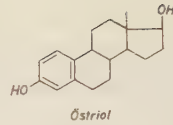
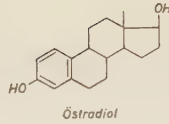
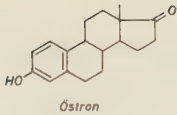


Abb. 4: Vereinfachte Darstellung des räumlichen Aufbaues eines Steroidhormons.

OESTROGENE

C h e m i e

Die natürlichen oestrogenen Substanzen sind ungesättigte Verbindungen mit phenolischen, alkoholischen und Keto-Gruppen. Sie lösen sich leicht in Äther, Alkohol, Chloroform, Aceton und ätherischen Ölen. Sie sind teilweise wasserunlöslich. Wegen der phenolischen Eigenschaften lassen sie sich leicht in alkalischen Medien lösen. Es gibt zahlreiche synthetische Analoga.



E i n h e i t

Oestron: 1 Internationale Einheit = 0,0001 mg

Oestradiolbenzoateinheit: 1 IBE = 0,0001 Oestradiolbenzoat.

Diese wird nur für Pharmaka verwendet.

Mäuseeinheit: ME Minimaldosis, die bei kastrierten
Mäusen und Ratten zum Schollenstadium
Ratteneinheit: RE in der Vagina führen.

P h y s i o l o g i s c h e W i r k u n g

Man unterscheidet ein aktives 17 β -Oestradiol von einem inaktiven 17 α -Oestradiol. Oestradiol und Oestron in geringerem Maße wirken auf die Corpora lutea, Oestriol auf Cervix, Vagina und Vulva.

1 mg Oestradiol	=	75000 ME
1 mg Oestron	=	8000 ME
1 mg Oestriol	=	75 ME

Primär werden Oestradiol und Oestron produziert, Oestriol ist ein Umwandlungsprodukt. Produktionsstätten sind: Ovar, Plazenta, Testes und Nebennieren. Die Oestrogene sind mehr oder weniger an Glucuronsäure gepaart und an Plasmaproteine gebunden. Der Stoffwechsel spielt sich vorwiegend in der Leber ab. Als Sulfate oder Glucuronide werden die Oestrogene im Harn ausgeschieden.

B i o c h e m i s c h e W i r k u n g

Die biochemische Wirkungsweise der Oestrogene ist schwer zu erfassen. Die derzeitige Auffassung soll deshalb an Beispielen anderer Hormone dargestellt werden (27, 38). Die Steroidhormone sind chemische Substanzen und müssen als solche chemisch wirken.

Die chemische Reaktion mit Zellbestandteilen bezeichnet man als einen Primärvorgang, dessen Ergebnis die physiologische Wirkung an den Erfolgsorganen ist. Heute kennt man drei Theorien über die biochemische Wirkung der Steroide:

1. Die Hormone aktivieren oder hemmen bestimmte Enzymsysteme der Zelle.
2. Die Hormone führen zu Permeabilitätsveränderungen der Zellmembran oder an den intrazellulären Strukturen, etwa an den Mitochondrien.
3. Die Hormone steuern durch Hemmung oder Aktivierung die Aktivität bestimmter Genorte, wodurch die weiteren Reaktionen beeinflusst werden (39).

Zu 1: Man hat die Beeinflussung gewisser Enzymsysteme oft als die einzige biochemische Wirksamkeit hingestellt. MARTIUS und HESS (45) konnten 1951 die physiologische Wirkung des Schilddrüsenhormons durch Erkennen des Primärvorganges deuten. Das Thyroxin entkoppelt die oxydative Phosphorylierung und vermindert damit die Energieausbeute des Stoffwechsels. Dadurch wird der Elektronentransport der Atmungskette bestimmt, es kommt zum erhöhten O_2 -Verbrauch und Grundumsatz.

TALALAY und WILLIAMS-ASHMAN (69), VILLEE et al. (72) fanden den Transhydrogenase-Effekt des Oestradiols. Es bewirkt in Homogenaten einen erhöhten O_2 -Verbrauch. Es wurde eine Transhydrogenase nachgewiesen, die einen Wasserstoffaustausch zwischen DPNH und TPNH herbeiführt. Oestron/Oestradiol sollen die Eigenschaft eines Wasserstoffüberträgers haben. VILLEE meint, daß das Enzymprotein durch das Steroidmolekül aktiviert wird. In folgender Abbildung wird die Transhydrogenase-Wirkung der Oestrogene dargestellt:

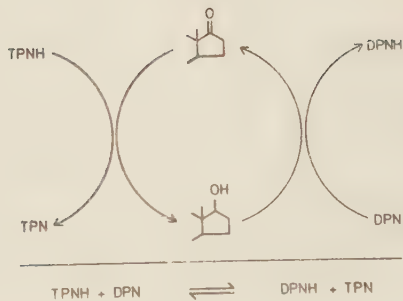


Abb. 5: Wirkungsweise der Oestrogenaktivierung auf die Transhydrogenierung in der menschlichen Plazenta (nach TALALAY u. M.).

Der Transhydrogenase-Effekt ist das Ergebnis einer Steroid-Reduktion und einer Steroid-Dehydrierung am gleichen Enzymprotein, das für beide Pyridinnukleotide Haftstellen besitzen muß. Nach VILLEE ist dieses System in allen weiblichen Erfolgsorganen vorhanden. Damit wäre die physiologische Wirkung und die Organspezifität erklärt.

Zu 2: Es gilt als gesichert, daß das Insulin und das ACTH einen Einfluß auf die Permeabilität der Zelle haben. Der Permeabilitätseffekt erstreckt sich beim Insulin auf verschiedene Zucker, beim ACTH auf Zucker und Aminosäuren, die in Zellen der Nebennieren eintreten wollen (34). LEHNINGER (41, 42) spricht auch dem Thyroxin einen Einfluß auf die Permeabilität zu. Zu einer Veränderung der Permeabilität der Membran soll es nach RASMUSSEN und Mitarb. (28, 57, 64) auch über das Vasopressin kommen.

Die Tertiärstruktur des Receptorproteins, an das Vasopressin durch SS-Brücken gebunden ist, wird durch einen Austausch mit SH-Brücken des Receptors verändert.

Zu 3: Die Gene setzen sich aus DNS zusammen. Sie sind in den Chromosomen der Zellkerne lokalisiert. Einige Insekten haben in den Speicheldrüsen Riesenchromosomen, die für Beobachtungen geeignet sind. Mikroskopisch erkennt man dunkle Querbanden, welche die DNS- oder Gensubstanz darstellen. Manchmal erscheinen diese Genorte gebläht, ein Zustand, der als "puffing" bezeichnet wird. Es ist ein Zeichen der Genaktivität. Dort wird RNS synthetisiert. Diese wandert zum endoplasmatischen Reticulum und beteiligt sich am Ribosomen-Aufbau. Bei Untersuchungen an der Mücke *Chironomus tentans* haben BUTENANDT und KARLSON (23), KARLSON (37) sowie CLEVER (24) herausgefunden, daß das Hormon Ecdyson ein bestimmtes Gen aktiviert. Es kommt dort zum "puffing". Das Gen wird aktiv, wenn die Larve in das Vorpuppenstadium eintritt. Möglicherweise mag eines der anderen Gene diesen Vorgang zünden. HOAGLAND, LIPMAN, ZAMECNIC und andere Untersucher konnten nach ZILLIG (75) zeigen, daß die Proteinsynthese an den Ribosomen stattfindet. Die RNS der Ribosomen wird höchstwahrscheinlich durch die DNS geprägt. Wir haben also folgende Schritte vor uns: Hormon → Gen → RNS-Bildung → Proteinsynthese. SEKERIS (75) konnte nach diesem Schema eine Enzym-Proteinsynthese bei der Fliege *Calliphora* feststellen.

Die frühe Wirkung des Oestron beruht auf einer Stimulierung des Uteruswachstums. Neben der Wasseraufnahme des Gewebes werden Nucleinsäuren und Proteine gebildet. Da man es hier nicht mit Riesenchromosomen zu tun hat, weiß man nicht, ob eine DNS-Aktivierung stattfindet.

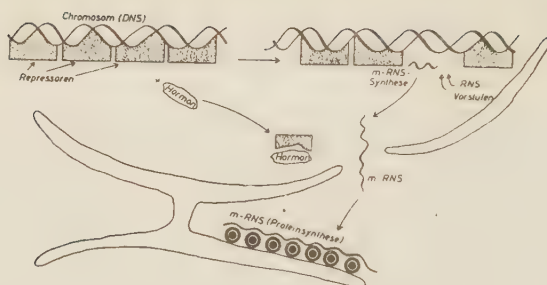


Abb. 6: Proteinsynthese durch Hormonbeeinflussung bestimmter Genorte (nach KARLSON).

MUELLER u.M.(49), MUELLER (48) haben einen RNS-analogen Stoff, das Antibioticum Puromycin, einen spezifischen Proteinsynthesehemmer gefunden, der die frühen Wirkungen des Oestradiols auf den Uterus aufhebt. Man schließt daraus, daß bei einer Unterbrechung der Proteinsynthese die physiologischen Wirkungen ausbleiben. Das spricht mehr für eine Genbeeinflussung des Oestradiols als für die Permeabilitätstheorie der Oestrogenwirkung.

Oestrogenwerte bei normalen Personen

Oestrogenausscheidung im Harn

70 bis 80 % der Oestrogene werden im Harn ausgeschieden. Das entspricht einer Menge von ca. 10 bis 20 % der im Körper gebildeten drei klassischen Oestrogene.

Oestrogenausscheidung bei normalen Frauen in der Geschlechts- reife

Durch zahlreiche Untersuchungen wurde die zyklische Natur der Oestrogenausscheidung bewiesen. GUSTAVSON (30, 31) konnte zuerst das Maximum in der Zyklusmitte und einen zweiten Anstieg vor der Menstruation angeben. Die zuverlässigsten Ergebnisse wurden jedoch später mit der Methode von BROWN (17) und BAULD (6) gefunden. Allerdings liegen diese niedriger als die früher gefundenen Werte. Danach beträgt die mittlere Oestrogenproduktion 5 mg pro Zyklus. Dabei wird Oestron zu Oestradiol in einem Verhältnis von 2 : 1 ausgeschieden. Das Verhältnis der Ausscheidungen von Oestriol zu Oestron + Oestradiol beträgt 1 : 1 oder etwas niedriger. Vom 7./8. Tag des Zyklus beginnt ein steter Anstieg der drei Oestrogene. Das Maximum fällt auf den 13./14. Tag. Dieser Zeitpunkt entspricht ungefähr der Ovulation und liegt vor dem Anstieg der Basaltemperatur. Am Ovulationsgipfel kann ein Oestriol-lag beobachtet werden. Das ist eine verspätete Ausscheidung von Oestriol gegenüber Oestron + Oestradiol um ungefähr 24 Stunden. Man versucht dieses Phänomen damit zu erklären, daß die Hydroxylierung vor allem von Oestron zu Oestriol länger dauern soll. Nach der Ovulation erfolgt ein kurzer Abfall aller drei Oestrogene. Um den 21. Zyklustag wird ein zweiter Gipfel gefunden, der bis kurz vor Einsetzen der Menstruation andauert. Das entspricht dem klinischen Begriff der Lutealphase. Unmittelbar vor der Menstruation fallen dann die Werte für alle drei Oestrogene steil ab.

BROWN gibt folgende (s. Tab. 2) Mittelwerte und Vertrauensgrenzen für die Harnausscheidung der drei klassischen Oestrogene im Zyklus an.

Zyklusphase	Oestron	17 β -Oestradiol	Oestriol
Postmenstruelles Minimum	2,8 (0,2 - 7,2)	0,7 (-)	4,7 (1,9 - 11,4)
Ovulationsmaximum	20,1 (14,8 - 27,4)	7,9 (2,8 - 21,8)	30,9 (8,1 - 119,0)
Lutealmaximum	11,3 (5,1 - 25,0)	5,0 (2,1 - 10,6)	21,1 (5,0 - 89,0)

Tab. 2: Oestrogenausscheidungswerte im normalen Zyklus in $\mu\text{g}/24$ Std.; Geometrische Mittelwerte und Vertrauensgrenzen ($P = 0,95$) (nach BROWN et al.) (16).

Wie groß die individuellen Schwankungen sein können, kommt in der Abb. 7 (nach BROWN) zum Ausdruck, in der Mittel, Maximum und Minimum der Gesamtoestrogenausscheidung bei 16 normal menstruierten Frauen angegeben sind.

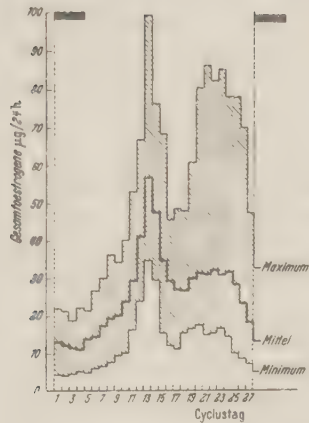


Abb. 7: Mittel, Maximum und Minimum der "Gesamtoestrogenausscheidung" 16 normal menstruerter Frauen. Darstellung durch Übereinanderlagerung der individuellen Kurven, wobei die Ovulationsmaxima auf den 13. Tag gelegt wurden (nach BROWN et al.⁵).

Zu entsprechenden Ergebnissen kamen WÜRTERLE u. a. (74). WÜRTERLE und SCHMIDT beobachteten allerdings das Maximum der Oestrogenausscheidung noch vor dem Anstieg der Basaltemperatur. In der Lutealphase fanden sie relativ hohe Werte für alle drei Oestrogene. Wegen der individuellen Schwankungen hat WÜRTERLE die Mittelwerte der verschiedenen Zyklusphasen und deren Schwankungsbereiche folgendermaßen angegeben:

Ausgeschiedene Oestrogene bei 3 Frauen in 6 Zyklen.

Zyklusphase	Mittelwerte i. μg			Schwankungsbereiche		
	Oe ₃	Oe ₁	Oe ₂	Oe ₃	Oe ₁	Oe ₂
Menstruation	8,45	3,6	2,0	5,5-12,5	2,0-5,0	0,8-3,5
Ovulation	31,9	10,3	5,6	24,2-36,8	8,5-12,3	3,0-6,1
Mitte d. Lutealphase	19,5	10,5	5,3	17,5-20,6	8,5-12,6	4,9-5,6

Tab. 3: Ausscheidungsmaxima der Harnöestrogene im
mensuellen Zyklus (nach WÜRTERLE, 1959).

Auffällig ist auch hier die höhere Menge von ausgeschiedenem Oestriol.

Oestrogenausscheidung im Klimakterium, in der Menopause
und Postmenopause

Klimakterium, Menopause und Postmenopause erstrecken sich über einen Zeitraum von vielen Jahren bis Monaten. Die Funktion der Ovarien läßt allmählich nach und erlischt schließlich völlig. Oestrogene werden nur noch in geringen Mengen gebildet. Die Follikel reifen nicht mehr aus, obwohl in den ersten zwei Jahren nach der Menopause Ovulationen noch beobachtet wurden.

ZONDEK fand in einzelnen Fällen bei klimakterischen Frauen eine Erhöhung der Oestrogenausscheidung mit Werten von 50 bis 100 μg Oestrogenäquivalent/l Harn. Das stimmt mit der Beobachtung überein, daß die Befunde an Endometrien bei Frauen mit Blutungen in der Postmenopause verschieden starke Stadien der Proliferation aufweisen. Bei diesen Blutungen handelt es sich um Durchbruchblutungen oder Entzugsblutungen. Abgesehen von diesen Erhöhungen findet man nicht selten starke Schwankungen der Ausscheidung. Für die Menopause charakteristisch sind Ausscheidungswerte von etwa 10 μg bei Anwendung der BROWN'schen Methode.

Da es anzunehmen ist, daß das Altersovar kaum noch Oestrogene bilden kann, muß angenommen werden, daß die noch gefundene Oestrogenausscheidung im Harn auf die adrenale Oestrogenbildung zurückzuführen ist (7, 14). Übereinstimmend wird durch Adrenalektomie die Oestrogenausscheidung weiter verändert oder verschwindet ganz. Daß der Übergang aus zyklischer Ovarialfunktion in die Menopause nicht abrupt mit einem Versiegen der Oestrogenbildung einhergeht, konnten BULBROOK und GREENWOOD (21) bei einem Fall nachweisen, bei welchem sie die Ausscheidung im letzten ovulatorischen Zyklus und bis neun Monate danach untersuchen konnten und immer noch in geringem Umfang zyklische Schwankungen fanden. Als Normalwerte für die Ausscheidung in der Menopause werden, wie bereits erwähnt, etwa 10 µg/die "Gesamtoestrogene" angegeben. Allerdings sind die Angaben in der Literatur, wie die folgende tabellarische Übersicht zeigt, etwas unterschiedlich.

Verfasser	Anzahl der Fälle	Oestron	17 β - Oestradiol	Oestriol	Gesamt
BULBROOK u. GREENWOOD	-	1,8	0,9	2,4	5,0
BROWN	22	1,4	0,3	4,1	6,0 ⁺)
BREUER et al.	-	6,1	4,9	6,7	18
FURUHJELM u. WALLER	14	6,2		6,6	12,8
McBRIDE ⁺⁺⁾	7	1,8	0,6	3,3	5,7

+) Geometrisches Mittel ++) Berechnet aus Mittelwerten von mehreren Bestimmungen bei gleichen Patienten.

Tab. 4: Oestrogenausscheidungswerte im Harn bei Frauen in der Menopause mit der BROWN'schen Methode nach verschiedenen Verfassern, Mittelwerte in µg/24 Std. (24)

Vergleichend seien noch die Ergebnisse von JAILER (36) mit einer fluorimetrischen Methode angeführt. Er fand in der beginnenden Menopause 10 bis 20 $\mu\text{g}/24$ Std., nach 4 Jahren 5 bis 6 $\mu\text{g}/24$ Std., nach 7 Jahren keine meßbaren Ergebnisse mehr. Bei der natürlichen Menopause fanden BULBROOK und Mit. (22) eine höhere Oestrogenausscheidung als nach Ovariectomie. ACTH-Veräufolungen führen in der Menopause ebenfalls zu erhöhten Werten (7).

Aus klinischen Beobachtungen kann man den Schluß ziehen, daß die Hormonbildung im alternden Ovar nicht bedeutungslos ist, da die Ovariectomie oder Röntgenkastration häufig zu intensiveren Beschwerden, den sog. Ausfallserscheinungen führen, als beim spontanen Ablauf des Klimakteriums. In der eigenen Arbeit wurde diese Frage, ob die Ovariectomie oder Röntgenbestrahlung der Ovarien nach der Menopause die Oestrogenausscheidung weiterhin vermindert, ebenfalls untersucht. Die Ergebnisse im Einzelnen werden später dargestellt.

METHODE, MATERIAL

O e s t r o g e n b e s t i m m u n g m i t d e r M e t h o d e v o n B R O W N

Die Bestimmung der drei "klassischen" Oestrogene im Harn nach der von BROWN (17) angegebenen Methode wird in 5 große Arbeitsstufen unterteilt:

1. Hydrolyse
2. Reinigung der Extrakte
3. Methylierung
4. Chromatographie
5. Kolorimetrie.

a) Beschreibung der Methode

1. Hydrolyse:

200 ml eines 24-Stunden-Sammelurins werden im Rückfluß bis zum Kochen erhitzt, dazu werden 30 ml konzentrierte HCl

gegeben. Dieses Gemisch wird 60 Minuten gekocht. Unter fließendem Wasser wird das Hydrolysat abgekühlt und durch einen Faltenfilter in einen großen Schütteltrichter filtriert. Kochflasche und Filter werden mit Aqua dest. sorgfältig nachgespült.

2. Reinigung der Extrakte:

Durch Ausschütteln mit 1 x 200 ml und 2 x 100 ml frisch destilliertem, peroxyafreien Aether erfolgt die Extraktion. Die vereinigten Aetherextrakte werden in einem anderen Schütteltrichter mit 80 ml konzentrierter Natriumcarbonatlösung (pH 10,5) extrahiert und die wässrige Phase wird verworfen. Anschließend werden 20 ml einer 8%igen NaOH zugegeben und der Aetherextrakt damit kräftig geschüttelt. Die Natronlauge wird nicht verworfen, sondern durch Zugabe von 80 ml einer 8%igen Natriumbicarbonatlösung teilweise neutralisiert. Dann wird der Aetherextrakt mit der wässrigen Phase erneut kräftig durchgeschüttelt, und anschließend wird die wässrige Phase verworfen. Darauf wird der Extrakt mit 8 %iger Natriumbicarbonatlösung und anschließend mit 10 ml Aqua dest. ausgewaschen. Es ist zu beachten, daß das Aqua dest. total entfernt wird. Nach diesem Waschvorgang wird der Aetherextrakt durch einen Faltenfilter in einen 500 ml-Schliffkolben filtriert und der Schütteltrichter und der Faltenfilter mit einer kleinen Menge Aether nachgespült. In einem Wasserbad von 50° C wird der Aether unter Verwendung eines Vakuums bis zum völligen Trockene eingedampft. Der Trockenrückstand wird in dem noch warmen Schliffkolben in 1 ml 96 %igem aldehydfreien Aethylalkohol aufgelöst und sofort unter dem Wasserstrahl gekühlt. Der abgekühlte Inhalt wird in einen neuen Schütteltrichter, der 25 ml Petrolaether enthält, quantitativ mit 25 ml Benzol überführt. Das Ganze wird kräftig geschüttelt und 2 x mit je 25 ml Aqua dest. extrahiert. In der wässrigen Phase befindet sich bereits die Oestriolfraction. Sie wird als A-Fraktion bezeichnet. Die B-Fraktion, Oestron und 17 β -Oestradiol, erhält man durch Auswaschen mit 1,6 %iger Natronlauge. Beide Fraktionen führt man in 100 ml-Erlenmeyerkolben über.

3. Methylierung:

Die beiden wässrigen Extrakte werden vereinigt. Sie werden mit 900 mg Borsäure und 4 ml 20 %iger Natronlauge und 1 ml Dimethylsulfat versetzt und durch kräftiges Schütteln gut durchgemischt. Die vereinigten Natronlauge-Extrakte werden nur mit 900 mg Borsäure und 1 ml Dimethylsulfat versetzt, aber ebenfalls bis zur vollständigen Durchmischung geschüttelt. Jetzt erfolgt eine Inkubation der Fraktionen im Schüttelthermostaten bei 37° C für 30 Minuten. Dieser Vorgang wiederholt sich, nachdem beide Fraktionen nochmals mit 2 ml 20 %iger Natronlauge und 1 ml Dimethylsulfat versetzt worden sind. Darauf erfolgt die Zugabe von 10 ml 20 %iger Natronlauge und 2,5 ml 30 %igem Wasserstoffsuperoxyd und die völlige Durchmischung. Dann wird die A-Fraktion mit 25 ml Benzol, die B-Fraktion mit 25 ml Petroläther quantitativ in zwei Schütteltrichter überführt und unter kräftigem Schütteln (2 - 3 Minuten) gut durchmischt. Die wässrige Phase muß abgetrennt werden und wird verworfen. Die beiden organischen Phasen können nach zweimaligem Waschen mit je 5 ml Aqua bidest. und totaler Beseitigung des Wassers der Chromatographie zugeführt werden.

4. Chromatographie:

Je 2 g standardisiertes Aluminiumoxyd werden für die A-Fraktion mit etwa 10 ml Benzol, für die B-Fraktion mit 10 ml Petroläther luftblasenfrei in zwei Säulen eingeschwemmt und mit ca. 5 mm dickem Seesand überschichtet. Sobald die Lösungsmittel bis zur Seesandschicht abgelaufen sind, kann mit der eigentlichen Chromatographie begonnen werden. Dafür stehen verschiedene Eluentien bereit:

- Eluens 1 = 1,4 % Äthanol in Benzol
- Eluens 2 = 2,5 % Äthanol in Benzol
- Eluens 3 = 25 % Benzol in Petroläther
- Eluens 4 = 40 % Benzol in Petroläther
- Eluens 5 = reines Benzol.

Mit Eluens 1 wird die A-Fraktion von Urinpigmenten gereinigt.
Mit Eluens 2 erhält man anschließend das Methyloestriol.

Die Urinpigmente der B-Fraktion entfernt man mit Eluens 3. Durch Eluieren mit Eluens 4 erhält man das Methyloestron und eine weitere Pigmentschicht. Zuletzt gewinnt man mit Eluens 5 das 17β -Oestradiol. In Testversuchen müssen die Eluentien dem standardisierten Aluminiumoxyd angeglichen werden, damit die Schnitte zwischen den einzelnen Eluatien genügend weit auseinanderliegen.

5. Kolorimetrie:

Nach der Chromatographie gibt man zu den einzelnen Fraktionen 0,2 ml einer 2 %igen Hydrochinonlösung und verdampft sie unter reduziertem Druck in Stickstoffatmosphäre bis zur völligen Trockene. Die Trockenrückstände werden mit den jeweiligen Koberreagentien versetzt und 20 Minuten im siedenden Wasserbad erhitzt. Während der ersten 5 Minuten muß jedes Röhrchen 2 x gut durchgeschüttelt werden. Danach werden die Röhrchen in Eiswasser gekühlt. Den Methyloestrogenkoberchromogenen wird Aqua bidest. zugegeben. Diese verdünnten Gemische werden erneut nach kräftigem Schütteln 10 Minuten lang in siedendem Wasserbad erhitzt und danach ebenfalls für 10 Minuten im Eiswasser abgekühlt. Abschließend erfolgt die Messung der Koberchromogene im Spektralphotometer vergleichend zu den entsprechenden Leerwerten der Reagentien.

Es wurden bei drei Wellenlängen gemessen. Die Absorptionsmaxima für Oestriol und Oestron liegen bei 513 m μ und für 17β -Oestradiol bei 514 m μ . Die entsprechenden Maxima der Methylaether liegen bei 516 und 518 m μ . Weitere Verunreinigungen konnten durch die Anwendung der ALLEN'schen Korrekturformel weitgehend ausgeschlossen werden. Dabei müssen die Leerwerts-Absorptionskurven im erforderlichen Meßbereich annähernd linear verlaufen.

Die Formel lautet:

für Oestron und Oestriol:

$$E_{\text{korr.}} = 2 \times E_{516} - (E_{480} + E_{552})$$

für 17 β -Oestradiol:

$$E_{\text{korr.}} = 2 \times E_{518} - (E_{480} + E_{554})$$

Ferner wurde der sog. Standardfaktor F_{St} bestimmt

$$F_{\text{St}} = \frac{\text{Mol.Gew. freie Oestrogene}}{\text{Mol.Gew. Oestrogenmethylaether} \cdot E_{\text{korr. für 10 } \mu\text{g reiner Methylaether}}}$$

Die korrigierte Extinktion des analysierten Harns wurde mit dem Standardfaktor multipliziert. Die Berechnung der 24-Stunden-Ausscheidung erfolgte durch Umrechnung mit dem sog. Tagesfaktor, der der Quotient aus der Gesamtmenge des Urins und der Analysenmenge (200 ml) war.

b) Materialien

Diaethylaether, p.a., peroxydfrei; wurde in braunen Flaschen aufbewahrt und kurz vor der Verwendung nochmals destilliert.
Benzol, p.a.

Aethylalkohol, absolut, aldehydfrei: 96 %iger Aethylalkohol wurde 5 Stunden lang am Rückflußkühler über Natronlauge in Plättchen gekocht. Später erfolgte eine zweimalige Destillation und Aufbewahrung in kleinen braunen Flaschen bei +4° C.
Natronlauge, 8 %ig und 20 %ig.

Natriumbicarbonatlösung, 8 %ig, Herstellung aus p.a.-Grundsubstanz.

Natriumcarbonatlösung, konz., pH 10,5: Mischung von 150 ml 20 %iger Natronlauge und 1000 ml 8 %iger Natriumbicarbonatlösung.

Borsäure, p.a.

Dimethylsulfat: zweimalige Destillation über einer WIDMER-kolonne in einer Vakuumdestille. Aufbewahrung unter gutem Verschuß bei +4° C.

Aluminiumoxyd, Aktivitätsstufe 2 - 3 nach Brockmann (Fa. Merck). Die gewünschte Aktivität wurde durch Zusatz von Aqua bidest. hergestellt.

Eluentien: siehe unter Chromatographie.

Koberreagentien: Herstellung aus 96 - 98 %iger Schwefelsäure, p.a., Fa. Merck und Hydrochinon in folgender Zusammensetzung:

für Oestron: 66 %ige Schwefelsäure + 2 % Hydrochinon

für Oestradiol: 66 %ige Schwefelsäure + 2 % Hydrochinon

für Oestriol: 76 %ige Schwefelsäure + 2 % Hydrochinon.

Angesetzt wurden diese Reagentien 8 Tage vor der Verwendung, aufbewahrt im Dunkeln bei Zimmertemperatur.

Teststoffe:

1. Stammlösungen wurden hergestellt durch Lösen von 100 mg der entsprechenden Oestrogene in 100 ml absolutem Alkohol;
2. Eichlösungen wurden aus den Stammlösungen durch Verdünnen in absolutem Alkohol als 1 mg %ige und 5 mg %ige Lösungen hergestellt;
3. Untersuchungsmaterial. Die Urine von Frauen wurden als 48-Stunden-Urine in Kunststoffbehältern ohne Zusatz von Konservierungsmittel bei -20° C aufbewahrt. Die Urinportionen wurden kurz vor der Analyse aufgetaut.

c) Reinigung der Glasgeräte

Sie erfolgte durch Spülen in der Reihenfolge: heißes Wasser, Aqua bidest., evtl. Alkohol. Von Glasgeräten, die mit Chromschwefelsäure behandelt wurden, sind die Chromschwefelsäureverunreinigungen zuerst mit heißem Wasser, durch eine mit Schwefelsäure angesäuerte Natriumsulfitlösung und anschließend im normalen Waschvorgang gereinigt worden.

d) Zuverlässigkeitskriterien der BROWN'schen Methode

Für eine Methode werden bestimmte Zuverlässigkeitskriterien gefordert. Diese Kriterien sind für die BROWN'sche Methode

von zahlreichen Untersuchern (26) geprüft worden. Nach übereinstimmender Auffassung gilt die BROWN'sche Methode, insbesondere in der Modifikation von BROWN-BULBROOK-GREEN-WOOD (13), als die derzeit beste, auch in einem klinischen Routine-Labor anwendbare, für die drei klassischen Oestrogene. Während Spezifität und Empfindlichkeit nicht notwendigerweise bei Anwendung der Methode jedesmal erneut nachgewiesen werden müssen - hierüber liegen genügend zuverlässige Ergebnisse vor - müssen jedoch in jedem Labor bzw. von jedem Untersucher Genauigkeit und Richtigkeit des Vorgehens neu geprüft werden.

Um die Richtigkeit zu prüfen, wurden für die vorliegende Arbeit unter Berücksichtigung der zu erwartenden geringen Oestrogenkonzentration Wiederfindungsversuche und für die Genauigkeit Doppelbestimmungen durchgeführt.

Die Ergebnisse der Wiederfindungen sind in Tab. 5, die Ergebnisse der Doppelbestimmungen in Tab. 7 dargestellt. Sie liegen in gleichen Bereichen, wie sie von anderen Untersuchern für die BROWN'sche Methode mitgeteilt sind (s.Tab. 6 u. 8).

Oestrogene	N	Oestrogene i. Harn µg/Ansatz	zuges. Menge µg/Ansatz	Wiederfindung ±. % ± Standardabw.
17 β-Oestradiol	13	ca. 0,0 - 10,0	10	82 ± 12
Oestron	13	ca. 0,0 - 10,0	10	104 ± 14
Oestriol	13	ca. 0,0 - 10,0	10	81 ± 16
17 β-Oestradiol	10	ca. 0,0 - 10,0	10	84 ± 10
Oestron	10	ca. 0,0 - 10,0	10	105 ± 14
Oestriol	10	ca. 0,0 - 10,0	10	86 ± 17

Tab. 5: Ergebnisse der Wiederfindungsversuche.

Verfasser	Methode	Anzahl d. Be- stimmg.	Zugegeb. Menge in µg/d	Wiedergefundene Menge in Prozent + Standardabweichung		
				Oestron	Oestradiol	Oestriol
BROWN	BROWN	12 12 11	4 - 7 25 - 35 36 - 60	84 + 12 84 + 5 82 + 6	80 + 6 91 + 7 86 + 7	88 + 12 85 + 4 83 + 3
DICZFALUS Y und WESTMAN	BROWN ⁺)	16	25 - 50	81 + 12	75 + 10	77 + 8
BAULD	BAULD	16 12	5 - 10 50	92 + 4 87 + 4	84 + 7 85 + 6	87 + 8 83 + 5
BROWN et al.	BROWN	13 23	2,5 - 10 10 - 40	88 + 12 83 + 5	80 + 13 88 + 8	82 + 13 81 + 6
BROWN et al.	BROWN et al.	11	30	80 + 5	89 + 5	86 + 6
DICZFALUS Y et al.	BROWN et al. ⁺⁺⁾	38	25 - 50	83 + 9	83 + 10	79 + 10
PUTTARAJURS und TAYLOR	BROWN	20	20 - 50	85 + 9	85 + 6	89 + 6

+) Nach Zugabe freier Oestrogene zum hydrolysierten Harn

++) Leicht modifiziert

Tab. 6: Ergebnisse von Wiederfindungsversuchen verschiedener Verfasser. (26)

Hormon	N	Konzentrationsbereich g/die	Standardabweichung g/d	%
17 β -Oestra- diol	17	0,00 - 5,19	+ 0,32	9,8
Oestron	17	0,27 - 11,09	+ 1,169	2,0
Oestriol	23	0,00 - 51,41	+ 3,12	9,8

Tab. 7: Wiederholungsgenauigkeit (Doppelbestimmungen) in verschiedenen Konzentrationsbereichen.

Verfasser	Konzentrationsbereich				
	Oestron	Oestradiol	Oestriol	Oestron	Oestradiol Oestriol
BROWN et al.	0,35 (286)	0,33 (395)	0,46 (248)	0,37 (299)	0,45 (96) 0,60 (295)
BAULD et al.	-	0,41 (60)	0,55 (115)	0,93 (101)	0,60 ⁺ (45) 1,09 (140)
DICZFALUSY et al.	0,35 (93)	0,57 (132)	0,58 (104)	1,19 (82)	0,99 ⁺ (49) 1,40 (98)

+) Keine Werte zwischen 20 und 40 µg/d

Tab. 8: Standardabweichungen (µg/d) für chemische Oestrogenbestimmungen (KOBER-Methoden), berechnet aus den Genauigkeitsangaben verschiedener Laboratorien (In Klammern: Anzahl der Doppelbestimmungen). (26)

Die statistischen Berechnungen erfolgten für die Wiederfindungen nach der Formel

$$G = \sqrt{\frac{\sum(a^2)}{N} - \left(\frac{\sum a}{N}\right)^2}$$

Dabei ist $\sum a$ = die Summe der wiedergefundenen μg .

$\sum(a)^2$ = die Summe der Quadrate der wiedergefundenen μg .

N = die Anzahl der Bestimmungen.

Die prozentuale Standardabweichung wurde nach der Formel

$$C = 100 \cdot \frac{G}{M}$$

errechnet, wobei

M = der Mittelwert der gefundenen Menge in μg ist.

Für die Doppelbestimmungen wurde die Standardabweichung nach der Formel

$$G = \sqrt{\frac{\sum d^2}{2N}}$$

berechnet, wobei G die Standardabweichung, die Differenz zwischen je zwei Werten der Doppelbestimmungen und N die Anzahl der Berechnung zugrundeliegenden Doppelbestimmungen bedeuten.

Bei den Meßreihen zur Bestimmung der Oestrogenausscheidung wurden folgende Formeln benutzt:

$$\text{Mittelwert } \mu = \frac{\sum_{n=1}^N x_n}{N} = \frac{\text{Summe der Einzelwerte}}{\text{Anzahl der Einzelwerte}}$$

Standardabweichung des Mittelwertes:

$$G = \sqrt{\frac{\sum_{n=1}^N (x_n - \mu)^2}{N(N-1)}}$$

Der Vertrauensbereich mit z. B. $P = 0,05$ ist dadurch definiert, daß die Messungen der Meßreihe nur mit einer Wahrscheinlichkeit $P = 0,05 = 5\%$ ober- oder unterhalb der Grenzen des Vertrauensbereiches liegen.

Die Standardabweichung bei den Messungen vor der Ausschaltung der Ovarien sind bei den noch zyklisch menstruierten Frauen besonders groß, weil es sich nicht ermöglichen ließ, für die Ausgangswerte den jeweils identischen Zyklustag herauszuziehen.

Die Mittelwerte bedeuten daher eine doppelte Mitteilung:

1. Über die verschiedenen Individuen; 2. Über die unterschiedlichen Ausscheidungsgrößen, die sich aus der innerhalb eines Zyklus phasenabhängigen, unterschiedlichen Oestrogenbildung ergibt.

Die Signifikanz des Unterschiedes zweier Mittelwerte wurde mit dem t-Test geprüft:

$$t = (\mu_1 - \mu_2) / \sqrt{\frac{(\sum d^2 + \sum d'^2) (N + N')}{(N + N' - 2) \cdot N \cdot N'}}$$

wobei μ_1 der eine, μ_2 der andere Mittelwert, $\sum d^2$ die Summe der Abweichungsquadrate der ersten Meßreihe, $\sum d'^2$ entsprechend der zweiten ist. $N_{1/2}$ = die Anzahl der Fälle der ersten bzw. der zweiten Meßreihe sind.

Zur Prüfgröße t sind in Abhängigkeit zum Freiheitsgrad $n = N_1 + N_2 - 2$ die Wahrscheinlichkeiten P tabelliert, die ein Maß sind für die Signifikanz des Unterschiedes. Die übliche Grenze in der Medizin ist $P = 0,05$. Das entspricht einem signifikanten Unterschied.

Um zu prüfen, ob im vorliegenden Untersuchungsgut eine Veränderung der drei Oestrogene zueinander eintritt, wurde der Oestrogenquotient (nach DICZFALUSY) mitbestimmt. Dieser ist das Verhältnis Oestriol/(Oestron + Oestradiol). Eine Veränderung der Relationen der drei klassischen Oestrogene zueinander läßt eine Verschiebung des Oestrogenquotienten erwarten.

U n t e r s u c h u n g s g u t

Die Programmierung des Untersuchungsgutes sollte in annähernd gleich großen Kollektiven die Ausscheidung der drei klassischen Oestrogene bei Frauen berücksichtigen, die erstens aus noch erhaltener Ovarialfunktion eine Ausschaltung der Ovarien durch Ovariectomie oder Röntgenbestrahlung erfuhren, oder die sich bereits in der Menopause befanden. In die Gruppe Menopause wurden nur Frauen aufgenommen, deren letzte Menstruation mindestens ein Jahr zurücklag. Die Darstellung der Ergebnisse im Einzelnen erhält genaue Angaben über Zyklus und Menopause-Alter, klinische Diagnose und histologischen Befund in tabellarischer Übersicht (Tab. 11, 13, 15, 17, 19).

Das Programm der Arbeit im Einzelnen sah vor, daß die Untersuchungen zur Gewinnung der Ausscheidungswerte an zwei aufeinanderfolgenden Tagen vor dem Eingriff, drei Wochen nach dem Eingriff und ein drittes Mal drei Monate später erfolgen sollte, möglichst in Duplikaten.

Aus den Gegebenheiten der Klinik war eine exakte Einhaltung dieses Programms nicht immer möglich.

Die ursprüngliche Größenordnung des Untersuchungsprogramms konnte deshalb für die Endbewertung nicht eingehalten werden, da besonders die 3. Untersuchung nur bei einem Teil der Fälle durchführbar war und zwar nur durch zum größten Teil ambulantes Harnsammeln. Für die Auswertung kamen daher nur die Fälle infrage, bei welchen die 3. Untersuchungen durchgeführt werden konnten.

Das untersuchte Krankengut umfaßte primär 60 Fälle, von welchen 37 für die Auswertung blieben.

Das Untersuchungsgut wurde in folgende Gruppen gegliedert (s. Tab. 9).

Art d. Fälle	Zahl	Alter	Standardabw.
1. Frauen vor d. Menopause vor/nach Ovariektomie	14	46	± 6
2. Frauen vor d. Menopause vor/nach Röntgenbestr.	5	48	± 5
3. Frauen nach d. Menopause vor/nach Ovariektomie	10	58	± 8
4. Frauen nach d. Menopause vor/nach Rö./Ra.-Int.-B.	3	58	± 11
5. Frauen vor d. Menopause vor/nach Hysterektomie	5	42	± 5

Tab. 9: Untersuchungsart, Gruppierung, Zahl, Alter $\pm$ Standardabweichung der Patientinnen.

Das Sammeln des Harns

Das Harnsammeln wurde für die erste und zweite Untersuchung während des stationären Aufenthaltes, nach Möglichkeit per Dauerkatheter, für die dritte Untersuchung, wie schon erwähnt, ambulant durchgeführt. Das Personal und die Patientinnen wurden von mir persönlich eingehend über den Modus des Sammelns belehrt.

Unvollständig gesammelte Harns wurden verworfen, das Harnsammeln erneut durchgeführt. Dadurch erklären sich zum Teil die Schwankungsbreiten der Sammeltermine (s. Tab. 10). Auf eine Kontrolle des Harnsammelns durch Mitbestimmung von Kreatinin oder NaCl wurde verzichtet, da besonders bei den operativen Fällen die sogenannten Normalwerte von Kreatinin und NaCl in breiten Grenzen schwanken können.

Gruppe	Zahl	Tage nach Ausschaltung der Ovarien	
		II	III
1	14	18 $\pm$ 5	112 $\pm$ 12
2	5	innerhalb 10	121 $\pm$ 28
3	10	15 $\pm$ 4	125 $\pm$ 25
4	3	20 $\pm$ 3	124 $\pm$ 34
5	5	19 $\pm$ 7	121 $\pm$ 30

Tab. 10: Sammeltermine mit Schwankungsbereichen für die einzelnen Untersuchungsgruppen.

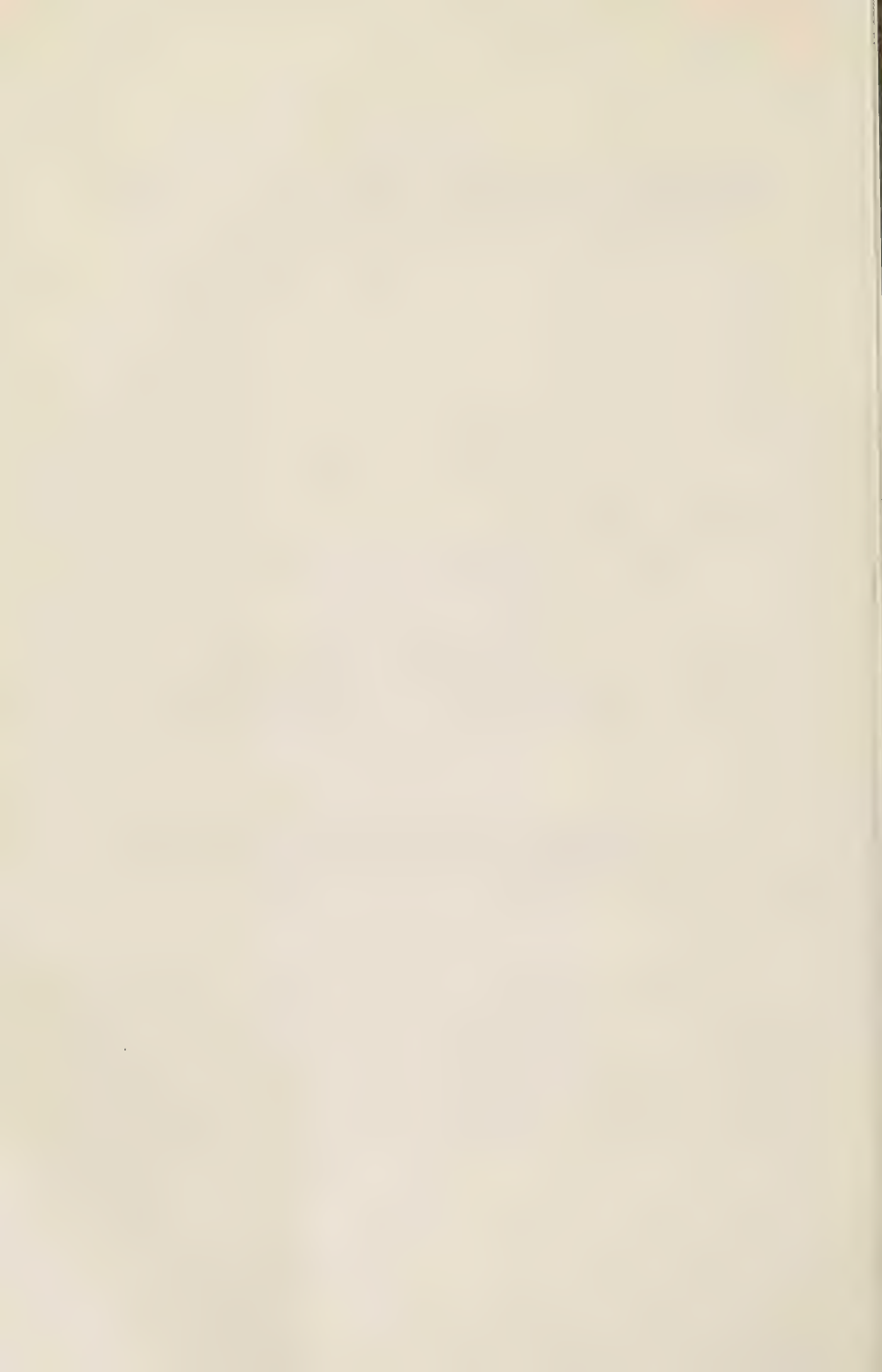
Die Ausscheidungsgrößen wurden wegen der zu erwartenden geringen Oestrogenmengen aus 48 Std.-Urinen bestimmt, die Meßergebnisse jedoch auf 24 Stunden bezogen.

Bei dem ambulant durchgeführten Sammeln erfolgte die Belehrung über die Richtigkeit des Harnsammelns noch einmal zusätzlich schriftlich und bei einem großen Teil der Frauen mündlich, indem sie von mir aufgesucht und orientiert wurden. In Zweifelsfällen wurde das Harnsammeln wiederholt.

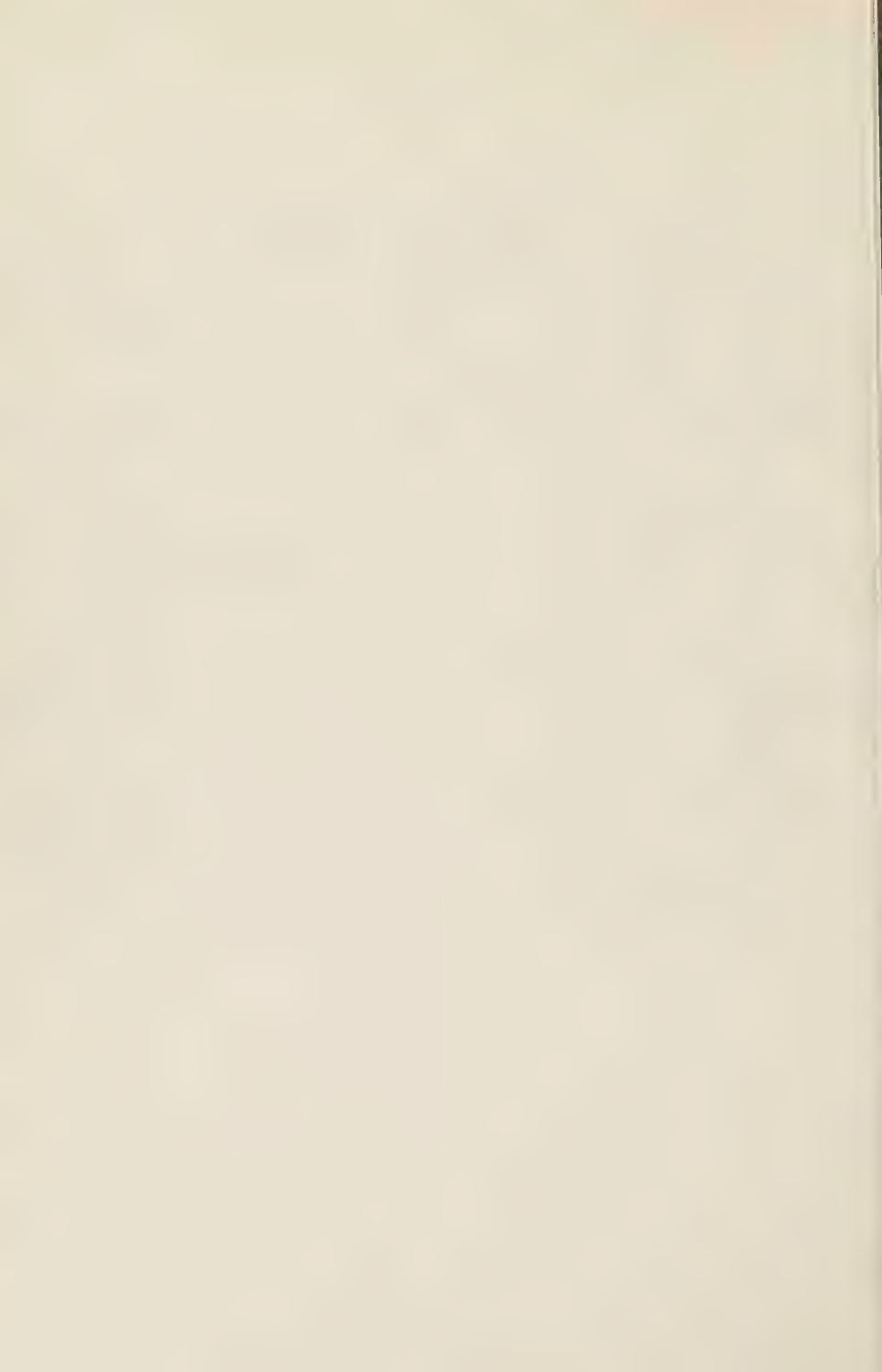
ERGEBNISSE

Oestrogenausscheidung bei Frauen vor der Menopause vor und nach Ovariectomie

Diese Gruppe (s. Tab. 9) umfaßt 14 Frauen, bei welchen in 13 Fällen eine abdominale Totalexstirpation und in einem Fall eine supravaginale Uterusamputation unter Mitnahme beider Adnexe per laparotomiam durchgeführt wurden. Das Alter der Frauen, klinische Diagnose, histologischer Befund und Einzelergebnisse der Oestrogenausscheidung sind nach Einzelfällen in der Tab. 11 dargestellt.



J.-Nr.	Name	Alter	Letzte normale Periode	Op.- Datum	Diagnose u. Therapie	Histologischer Befund
144/62	E.R.	48	1.8.62	20.8.62	Uterus myomatosus Abd.-Totalexstirpation	Myome, Follikelcysten beider Ovarien, Endometrium in Pro- liferation
1506/62	E.F.	28	12.9.62	24.9.62	Ovarial-Tumoren bds. Abd.-Totalexstirpation	Ovarial-Papillome bds. Endometrium in Proliferation
204/63	B.W.	47	21.12.62	14.1.63	Zustand nach Genital-Tbc. Konglomerattumoren bds. Abd.-Totalexstirpation	Abgelaufene Endo- und Peri- salpingitis, Hydrosalpingen, atrophische Ovarien, funktions- loses Endometrium
435/63	K.D.	46	8.3.63	25.3.63	Uterus myomatosus Abd.-Totalexstirpation	Myome, re. Ovar: Paraovarial- cyste, Follikelcyste, frisches C. luteum, li. Ovar: o. B. Endometrium in Sekretion
471/63	A.J.	49	16.3.63	29.3.63	Uterus myomatosus Abd.-Totalexstirpation	Uterus myomatosus, cystische und atresierende Follikel in beiden Ovarien, Endometrium in Proliferation



557/63	H.G.	49	23.2.63	18.4.63	Uterus myomatosus Abd.-Totalexstirpation	Adenomyomatosis uteri Endometriosis interna re. Ovar: bohngroßer, cyst. Follikel. Endometrium in Proliferation
621/63	J.Sch.	49	16.4.63	22.5.63	Uterus myomatosus Supravaginale Uterusamputation unter Mitnahme beider Adnexe	Myome, Ovarien o. B. Endometrium in Proliferation
625/63	M.R.	48	3.5.63	14.5.63	Uterus myomatosus Abd.-Totalexstirpation	Myome, li. Ovar: kleine Luteincyste, re. Ovar: o. B. Endometrium in Proliferation
683/63	A.K.	42	11.5.63	17.5.63	Uterus myomatosus Ovarialcysten bds. Abd.-Totalexstirpation	Myome, re. Ovar: Follikelcyste, li. Ovar: atresierender Follikel. Endometrium in Proliferat.
899/63	A.Sch.	50	17.5.63	18.6.63	Uterus myomatosus Abd.-Totalexstirpation	Myome, re. Ovar: endometrioider Teercyste, li. Ovar: Follikelcyste. Endometrium: autolytisch

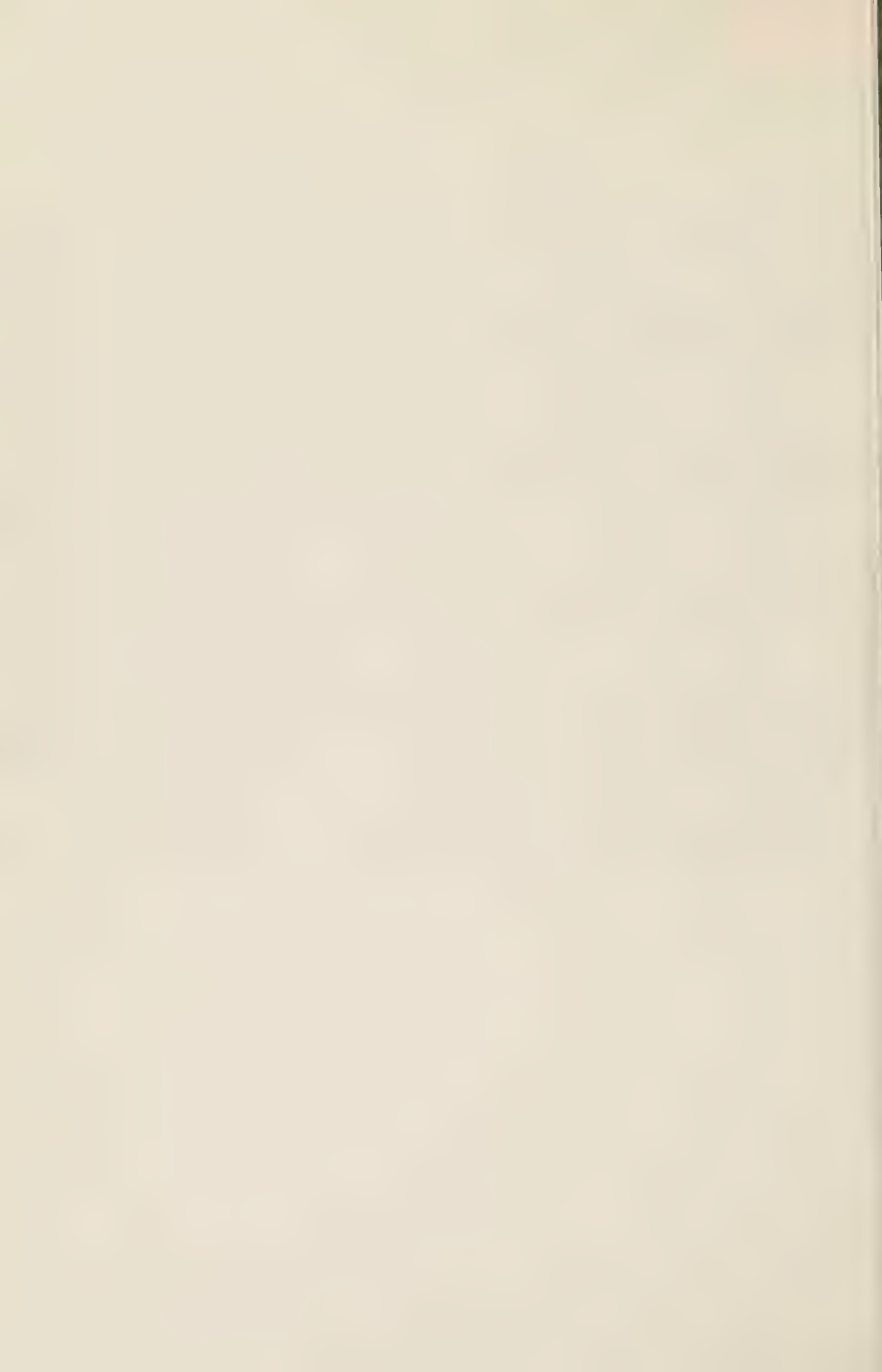
Oe ₁	13,07	1,12	0,47
Oe ₂	15,39	4,84	5,32
Oe ₃	10,63	7,02	5,06
Total	39,09	12,98	10,85
Quotient	0,41	1,22	0,89

Oe ₁	6,73	1,85	3,42
Oe ₂	14,32	14,48	2,11
Oe ₃	2,80	0,76	1,40
Total	23,85	17,09	6,93
Quotient	0,14	0,05	0,28

Oe ₁	3,70	3,00	3,76
Oe ₂	3,42	4,77	2,90
Oe ₃	0,76	2,60	3,21
Total	7,88	10,37	9,87
Quotient	0,12	0,04	0,54

Oe ₁	18,74	1,85	4,00
Oe ₂	13,52	3,03	5,46
Oe ₃	6,07	6,22	0,65
Total	38,33	11,10	10,01
Quotient	0,21	1,38	0,07

Oe ₁	4,49	9,35	keine
Oe ₂	2,74	6,47	Bestimmung
Oe ₃	2,29	8,53	wegen
Total	9,52	24,35	Hormon-
Quotient	0,36	0,61	gaben



902/63	K.H.	49	1.3.63	21.5.63	Ovarial-Ca. Abd.-Totalexstirpation	Solitäres Ca. beider Ovarien Intramurale Myome Schwach prolif. Endometrium
905/63	K.K.	41	10.2.63	29.5.63	Corpus-Ca. Abd.-Totalexstirpation	Adeno-Ca. d. Corpus uteri Ältere Corpora lutea in beider Ovarien
919/63	L.N.	48	18.6.63	5.7.63	Ovarial-Tumoren Abd.-Totalexstirpation	Li. Ovar: Pseudomucinkystom Re. Ovar: Luteincyste Autolyse d. Endometrium
1043/63	A.St.	49	Mitte April	3.7.63	Uterus myomatosus Abd.-Totalexstirpation	Myome, li. Ovar: cystischer Follikel, re. Ovar: o. B. Endometrium in schwacher Prolif.

Oe ₁	7,39	1,85	4,62
Oe ₂	9,58	2,05	3,84
Oe ₃	3,79	0,91	2,38
Total	20,76	4,81	10,84
Quotient	0,24	0,26	0,31

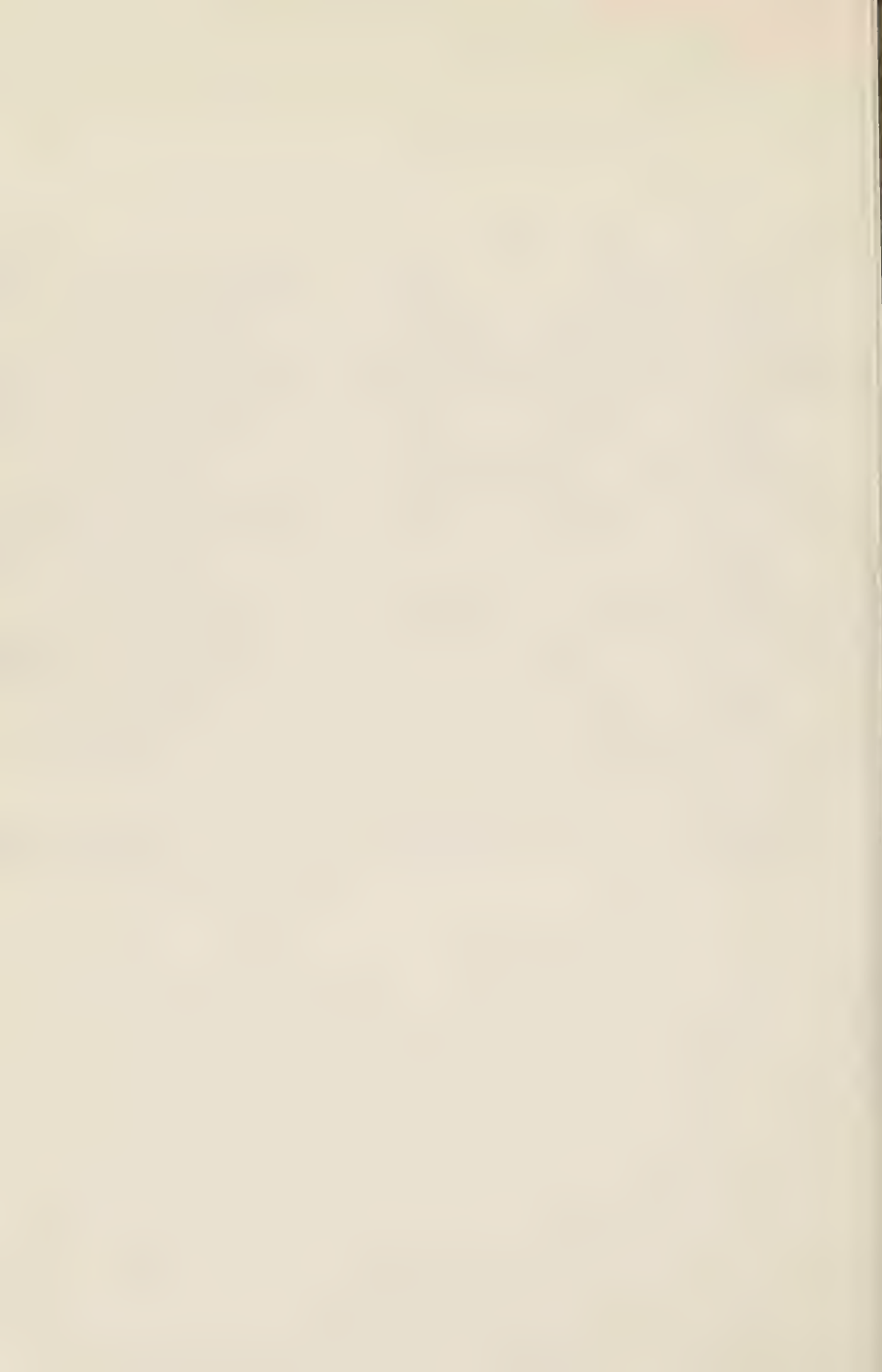
Oe ₁	keine	1,54	2,85
Oe ₂	Bestimmung	0,20	1,64
Oe ₃	wegen Sam-	0,86	1,96
Total	melfeh-	2,60	6,45
Quotient	lers	0,60	0,50

Oe ₁	10,70	2,50	4,94
Oe ₂	11,90	1,10	1,76
Oe ₃	22,40	4,50	2,10
Total	45,00	8,10	7,80
Quotient	1,09	1,45	0,37

Oe ₁	2,49	10,69	2,96
Oe ₂	1,32	8,28	3,57
Oe ₃	3,84	6,58	2,81
Total	7,65	25,55	9,34
Quotient	1,16	0,39	0,47

Tab. 11:

Oestrogenausscheidung bei Frauen vor der Menopause vor und nach Ovariectomie - Einzelergebnisse.



Oestrogene	Vor Ovariektomie		Nach Ovariektomie			t - Test	
	I	6 $\pm$ 2 Tfr.	II	12 $\pm$ 4 Tfr.	III	112 $\pm$ 12 Tr.	I : II I : III
Oestron	8,77 $\pm$ 1,4 (3,70 - 18,70)		3,54 $\pm$ 0,8 (1,12 - 9,35)		3,48 $\pm$ 0,3 (1,75 - 4,62)	P 0,01	P 0,01
17 β -Oestra- diol	7,68 $\pm$ 1,3 (1,71 - 14,32)		4,46 $\pm$ 0,9 (1,10 - 8,28)		3,18 $\pm$ 0,5 (1,54 - 5,46)	P 0,05	P 0,01
Oestriol	10,97 $\pm$ 3,8 (1,87 - 22,40)		2,92 $\pm$ 0,7 (0,30 - 7,02)		2,08 $\pm$ 0,4 (0,69 - 3,21)	P 0,05	P 0,05
Total	27,41 $\pm$ 5,1 (7,88 - 45,0)		10,92 $\pm$ 1,8 (3,99 - 24,35)		8,65 $\pm$ 0,5 (6,45 - 10,85)	P 0,01	P 0,01

Tab. 12: Oestrogenausscheidung vor und nach Ovariektomie bei 14 Frauen in der Praemenopause
Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung in $\mu\text{g/d}$, Vertrauensgrenzen ($p = 0,05$) und Signifikanztest.

II : III

P 0,50

P 0,20

P 0,30

P 0,20

Oestrogenausscheidung bei Frauen vor der Menopause vor und nach Ausschaltung der Ovarien durch Röntgenbestrahlung

Diese Gruppe (s. Tab. 9) umfaßt 5 Frauen, bei welchen die Ovarialfunktion durch Röntgenbestrahlung (350 r pro Ovar) ausgeschaltet wurde.

Alter der Frauen, klinische Diagnose, histologischer Befund und Einzelergebnisse der Oestrogenausscheidung sind nach Einzelfällen in der Tab. 13 dargestellt.

Die Mittelwerte, ihre Vertrauensbereiche und die Signifikanz sind in Tab. 14 zusammengefaßt. Die Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung sind in graphischer Darstellung in der Abb. 9 enthalten.

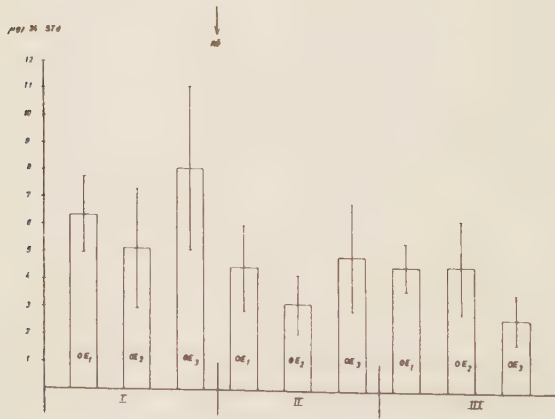


Abb. 9: Oestrogenausscheidung (Einzelfractionen) bei Frauen vor der Menopause vor (I) und nach (II, III) Röntgenbestrahlung der Ovarien. Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung in $\mu\text{g}/24 \text{ Std.}$

J.-Nr.	Name	Alter	Letzte normale Periode	Rö.-Datum	Diagnose u. Therapie	Histologischer Befund	Oestrogene	I	II	III
1108/62	K.W.	51	20.6.62	1.-2.8.62	Uterus myomatosus Rö.-Bestr. d. Ovarien mit 350 r Herddosis	Myome, ungleichmäßige menstruelle Abstoßung bei ungleichmäßig ausgeprägter Sekretion	Oe ₁ Oe ₂ Oe ₃ Total Quotient	4,19 2,49 7,41 14,09 1,27	0,82 0,36 0,65 1,83 0,64	1,40 1,00 0,28 2,68 0,13
1282/62	A.O.	48	23.7.62	15.-17.9.62	Glandulär-cystische Hyperplasie Rö.-Bestr. d. Ovarien mit 350 r Herddosis	Glandulär-cystische Hyperplasie	Oe ₁ Oe ₂ Oe ₃ Total Quotient	11,93 15,62 16,99 44,54 0,67	9,13 2,45 9,63 21,21 0,99	6,00 10,00 3,90 19,90 0,26
132/63 Geb.-H.	M.W.	43	24.4.62	22.5.63	Mamma-Ca. Rö.-Bestr. d. Ovarien mit 350 r Herddosis	Adeno-Ca. d. Mamma	Oe ₁ Oe ₂ Oe ₃ Total Quotient	4,22 3,88 3,34 11,44 0,46	2,51 2,74 3,24 8,49 0,71	7,69 4,12 5,59 17,40 0,54
532/63	E.Sch.	51	Mitte April 1963	13.-14.5.63	Mamma-Ca. Rö.-Bestr. d. Ovarien mit 350 r Herddosis	Cervical-Polyp Endometrium in beginnender Sekretion	Oe ₁ Oe ₂ Oe ₃ Total Quotient	5,81 2,51 4,72 13,04 0,66	2,77 0,35 1,68 4,80 0,65	2,74 1,56 1,82 6,12 0,49
635/63	K.F.	48	5.4.63	8.-9.5.63	Uterus myomatosus Rö.-Bestr. d. Ovarien mit 350 r Herddosis	Menstrueller Zerfall des Endometrium	Oe ₁ Oe ₂ Oe ₃ Total Quotient	5,55 1,20 7,98 14,73 1,41	7,01 9,88 9,04 25,93 0,58	4,67 5,94 1,68 12,29 0,17

Tab. 13:

Oestrogenausscheidung vor und nach Röntgenbestrahlung der Ovarien bei 5 Frauen vor der Menopause - Einzelergebnisse.



Oestrogene	Vor Röntgenbestr.		Nach Röntgenbestrahlung			t - Test	
	I	6 $\pm$ 3 Tg.	II	unmittelbar nach Röntg.	III	121 $\pm$ 28 Tg.	I : II I : III
Oestron		6,34 $\pm$ 1,4 (4,19 - 11,93)		4,45 $\pm$ 1,6 (0,82 - 9,13)		4,50 $\pm$ 0,85 (1,40 - 7,49)	P 0,4 P 0,3
17 β -Oestra- diol		5,14 $\pm$ 2,2 (1,20 - 15,62)		3,16 $\pm$ 1,6 (0,35 - 2,74)		4,52 $\pm$ 1,70 (4,00 - 10,00)	P 0,5 P 0,8
Oestrinol		8,09 $\pm$ 3,0 (3,34 - 16,99)		4,85 $\pm$ 2,0 (0,65 - 9,04)		2,65 $\pm$ 0,09 (0,28 - 5,59)	P 0,4 P 0,2
Total		19,63 $\pm$ 6,1 (11,44 - 44,54)		12,45 $\pm$ 4,7 (1,83 - 25,93)		11,68 $\pm$ 3,30 (2,68 - 19,90)	P 0,4 P 0,3

Tab. 14: Oestrogenausscheidung vor und nach Röntgenbestrahlung der Ovarien bei 5 Frauen vor der Menopause. Mittelwerte + Standardabweichung in $\mu\text{g/d}$, Vertrauensgrenzen ($P = 0,05$) und Signifikanztest (t-Test).

Oestrogenausscheidung bei Frauen nach der Menopause vor und nach Ovariectomie

Diese Gruppe (s. Tab. 9) umfaßt 10 Frauen, bei welchen in 6 Fällen eine abdominale Totalexstirpation, in 4 Fällen eine vaginale Radikaloperation unter Mitnahme beider Adnexe durchgeführt wurde.

Alter der Frauen, klinische Diagnose, histologischer Befund und Einzelergebnisse der Oestrogenausscheidung sind nach Einzelfällen in der Tab. 15 dargestellt.

Die Mittelwerte, ihre Vertrauensbereiche und die Signifikanz sind in Tab. 16 zusammengefaßt. Die Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung sind in graphischer Darstellung in der Abb. 10 enthalten.

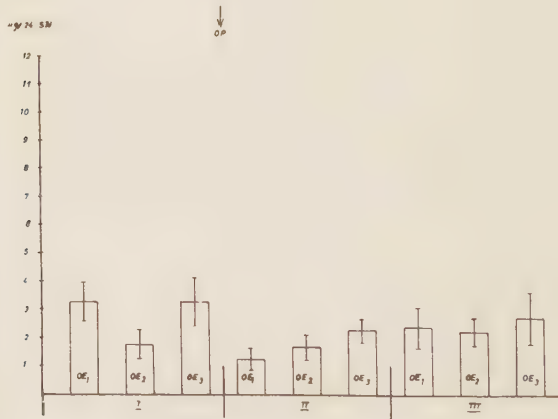


Abb. 10: Oestrogenausscheidung (Einzelfractionen) bei Frauen nach der Menopause vor (I) und nach (II, III) Ovariectomie. Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung in $\mu\text{g}/24 \text{ Std.}$

J.-Nr.	Name	Alter	Menopause i. Alter v.J.	Op.- Datum	Diagnose u. Therapie	Histologischer Befund
972/62	P.F.	50	49	27.7.62	Uterus myomatosus Abd.-Totalexstirpation	Myome, Follikelcysten d. Ovarien, hyperplastisches Endometrium in Rückbildung
973/62	E.Sch.	52	49	30.7.62	Uterus myomatosus Abd.-Totalexstirpation	Myom, Teercyste d. Ovarien, Endometrium funktionslos bis leicht hyperplastisch
1162/62	E.C.	52	46	5.9.62	Ca.-colli I Vagin. Radikaloperation nach Schauta-Stoeckel	Adeno-Ca colli Endometrium: Atrophie Ovarien: o. B.
1225/62	E.Sch.	60	50	21.8.62	Uterus myomatosus Vagin. Radikaloperation nach Schauta-Stoeckel	Myom Endometrium: Atrophie
1241/62	A.K.	65	49	6.9.62	Corpus-Ca. Abd.-Totalexstirpation	Adeno-Ca. des Corpus uteri Ovarien: o. B.

Oestrogene	I	II	III
Oe ₁	3,38	1,20	1,99
Oe ₂	2,59	4,63	1,97
Oe ₃	7,76	2,36	1,48
Total	13,73	8,19	5,44
Quotient	1,46	0,42	0,14
Oe ₁	5,00	0,70	keine
Oe ₂	1,60	3,37	Bestimm
Oe ₃	0,90	0,63	Hormon-
Total	7,50	4,70	gaben
Quotient	0,16	0,16	
Oe ₁	0,78	0,17	3,63
Oe ₂	0,62	0,62	2,23
Oe ₃	6,56	0,85	1,42
Total	7,96	1,69	7,20
Quotient	5,29	1,12	0,28
Oe ₁	3,56	3,69	4,21
Oe ₂	1,37	1,10	2,90
Oe ₃	5,62	2,34	8,45
Total	10,55	7,13	15,56
Quotient	1,34	0,58	1,35
Oe ₁	4,95	0,70	0,70
Oe ₂	4,82	0,70	1,41
Oe ₃	0,00	2,30	0,14
Total	9,77	3,70	2,25
Quotient	0,00	0,57	0,07

1265/62	K.P.	51	50	27.9.62	Uterus myomatosus Vagin. Radikaloperation nach Schauta-Stoeckel	Myom, Endometrium in schwacher Proliferation, cystischer Follikel re.	Oe ₁	2,00	2,99	6,20
							Oe ₂	0,80	1,39	3,60
							Oe ₃	0,60	4,73	4,25
							Total	3,40	9,06	14,05
							Quotient	0,25	1,23	0,50
1278/62	P.Sch.	73	54	17.10.62	Uterus myomatosus Abd.-Totalexstirpation	Myom, Endometrium: Atrophie Ovarien: Atrophie	Oe ₁	1,02	1,06	0,94
							Oe ₂	0,26	2,79	0,89
							Oe ₃	1,29	1,21	2,41
							Total	2,56	5,01	4,24
							Quotient	1,21	0,34	1,47
1360/62	A.M.	65	54	19.10.62	Corpus-Ca. Abd.-Totalexstirpation	Adeno-Ca. corporis uteri Ovarien: o. B.	Oe ₁	1,40	0,14	4,03
							Oe ₂	1,90	0,25	4,35
							Oe ₃	4,81	3,39	2,19
							Total	8,11	3,78	10,57
							Quotient	1,59	9,04	0,28
1488/62	G.M.	55	50	19.10.62	Corpus-Ca. Vagin. Radikaloperation nach Schauta-Stoeckel	Adeno-Ca. corporis uteri Ovarien: o. B.	Oe ₁	2,10	0,35	1,17
							Oe ₂	1,09	0,00	0,28
							Oe ₃	2,51	2,12	1,20
							Total	5,70	2,47	2,65
							Quotient	0,91	7,57	0,98
421/63	E.H.	53	39	27.3.63	Ovarial-Tumoren Abd.-Totalexstirpation	Papilläre Kystome bds. Endometriosis interna retro- gressed Hypertrophy endo- metri	Oe ₁	8,71	1,72	Keine
							Oe ₂	2,39	2,17	Bestimmu
							Oe ₃	2,73	2,58	wegen
							Total	13,53	6,47	Hormon-
							Quotient	0,29	0,73	gabe

Tab. 15: Oestrogenausscheidung vor und nach Ovariectomie bei 10 Frauen nach der Menopause - Einzelergebnisse.

Oestrogene	Vor Ovariektomie			Nach Ovariektomie			t - Test		
	I	5 ± 2 Tg.	II	15 + 4 Tg.	III	125 ± 25 Tg.	I : II	II : III	
Oestron		3,29 ± 0,7 (1,0 - 5,0)		1,27 ± 0,4 (0,17 - 1,72)		2,86 ± 0,7 (0,94 - 6,2)	P 0,05	P 0,5	
17 β -Oestra- diol		1,74 ± 0,5 (0,62 - 2,59)		1,69 ± 0,45 (0,25 - 3,37)		2,20 ± 0,5 (0,89 - 2,9)	P 0,9	P 0,4	
Oestriol		3,28 ± 0,85 (0,6 - 6,56)		2,25 ± 0,4 (0,85 - 2,58)		2,69 ± 0,9 (1,20 - 2,41)	P 0,3	P 0,6	
Total		8,31 ± 1,2 (3,14 - 13,53)		5,21 ± 0,8 (2,47 - 7,13)		7,76 ± 1,8 (2,65 - 14,05)	P 0,05	P 0,2	

Tab. 16: Oestrogenausscheidung vor und nach Ovariektomie bei 10 Frauen nach der Menopause.
Mittelwerte ± Standardabweichung in µg/d, Vertrauensgrenzen (P = 0,05) und Signifikanz-
test.

Oestrogenausscheidung bei Frauen nach der Menopause vor und nach kombinierter Röntgen- Radium-Intensiv-Bestrahlung

Diese Gruppe (s. Tab. 9) umfaßt 3 Frauen, bei welchen eine kombinierte Röntgen-Radium-Intensiv-Bestrahlung (Herddosis 2500 r) durchgeführt wurde.

Alter, klinische Diagnose, histologischer Befund und Einzelergebnisse der Oestrogenausscheidung sind nach Einzelfällen in der Tab. 17 dargestellt.

Die Mittelwerte, ihre Vertrauensbereiche und die Signifikanz sind in Tab. 16 zusammengefaßt. Die Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung sind in der Abb. 11 enthalten.

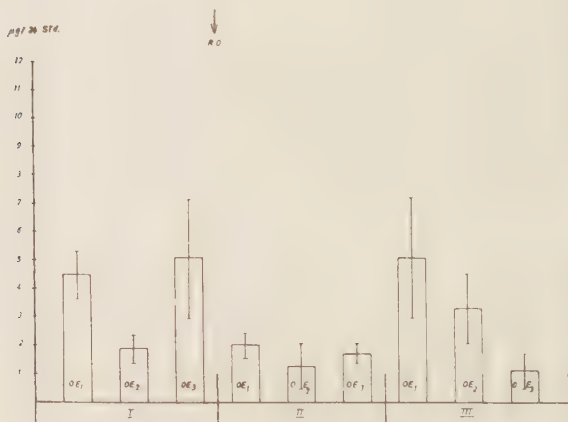


Abb. 11: Oestrogenausscheidung (Einzelfractionen) bei Frauen nach der Menopause vor (I) und nach (II, III) kombinierter Röntgen-Radium-Bestrahlung.
Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung in $\mu\text{g}/24 \text{ Std.}$

J.-Nr.	Name	Alter	Menopause 1. Alter v.....J.	Rö.-Datum	Diagnose	Histologischer Befund
1/63	L.Sch.	64	51	4.-26.1.63	Ca.-colli III	Plattenepithel-Ca.
394/63	G.D.	52	51	23.1.-13.2.63	Ca.-colli III	Plattenepithel-Ca.
757/63	E.K.	57	54	19.4.-16.5.63	Ca.-colli III	Plattenepithel-Ca.

Oestrogene	I	II	III
Oe ₁	5,73	1,90	2,24
Oe ₂	1,34	0,61	0,68
Oe ₃	6,62	1,34	0,30
Total	13,69	3,35	3,22
Quotient	1,12	0,77	0,12
Oe ₁	4,56	2,90	9,09
Oe ₂	1,73	2,80	5,05
Oe ₃	7,43	2,10	2,13
Total	13,72	7,80	16,27
Quotient	1,38	0,41	0,73
Oe ₁	3,17	1,72	3,88
Oe ₂	2,51	0,36	4,09
Oe ₃	1,97	1,26	0,84
Total	5,65	3,34	8,81
Quotient	0,39	0,73	0,12

Tab. 17: Oestrogenausscheidung vor und nach kombinierter Radium-Röntgen-Intensiv-Bestrahlung bei 3 Frauen nach der Menopause - Einzelergebnisse.

Oestrogene	Vor Bestrahlung		Nach Bestrahlung		t - Test		
	I	5 + 3 Tg.	II	20 + 3 Tg.	III	124 + 34 Tg.	I : II I : III
Oestron		4,49 $\pm$ 0,8 (3,17 - 5,73)		2,01 $\pm$ 0,45 (1,40 - 2,90)		5,07 $\pm$ 2,10 (2,24 - 9,09)	P 0,1 P 0,9
17 β -Oestra- diol		1,86 $\pm$ 0,5 (1,34 - 2,51)		1,26 $\pm$ 0,80 (0,36 - 2,80)		3,27 $\pm$ 1,20 (0,68 - 5,05)	P 0,6 P 0,4
Oestrinol		5,01 $\pm$ 2,1 (1,97 - 7,43)		1,57 $\pm$ 0,35 (1,26 - 2,10)		1,09 $\pm$ 0,60 (0,30 - 2,13)	P 0,2 P 0,2
Total		11,02 $\pm$ 2,7 (5,65 - 13,72)		4,83 $\pm$ 1,5 (3,34 - 7,80)		9,43 $\pm$ 3,8 (3,22 - 16,27)	P 0,2 P 0,8

Tab. 18: Oestrogenausscheidung vor und nach kombinierter Radium-Röntgen-Intensiv-Bestrahlung bei 3 Frauen nach der Menopause.
Mittelwerte + Standardabweichung in $\mu\text{g/d}$, Vertrauensgrenzen ($P = 0,05$) und Signifikanztest (t-Test).

Oestrogenausscheidung bei Frauen vor der Menopause vor und nach Hysterektomie

Diese Gruppe (s. Tab. 9) umfaßt 5 Frauen, bei welchen eine vaginale oder abdominale Hysterektomie mit Belassung eines oder beider Ovarien durchgeführt wurde.

Alter der Frauen, klinische Diagnose, histologischer Befund und Einzelergebnisse der Oestrogenausscheidung sind nach Einzelfällen in der Tab. 19 dargestellt.

Die Mittelwerte, ihre Vertrauensbereiche und die Signifikanz sind in Tab. 20 zusammengefaßt. Die Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung sind in graphischer Darstellung in der Abb. 12 enthalten.

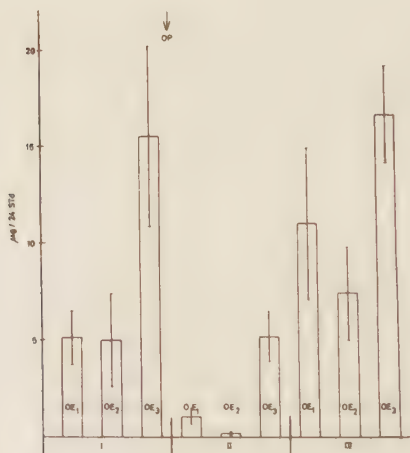


Abb. 12: Oestrogenausscheidung (Einzelfractionen) bei Frauen vor der Menopause vor (I) und nach (II, III) Hysterektomie. Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung in $\mu\text{g}/24 \text{ Std.}$

J.-Nr.	Name	Alter	Letzte normale Periode	Op.-Datum	Diagnose u. Therapie	Histologischer Befund	Oestrogene	I	II	III
62/63	Ch.Th.	49	24.12.62	24.1.63	Uterus myomatosus Abd.-Hysterektomie u. Mitentfernung d. li. Adnexe	Myom, schwach prolif. Endometrium Li. Ovar u. Tube: o. B.	Oe ₁	4,04	2,25	8,62
							Oe ₂	17,44	0,11	14,10
							Oe ₃	27,61	1,21	8,85
							Total	49,09	3,57	31,57
							Quotient	1,33	0,63	0,42
295/63	E.D.	45	12.2.63	4.3.63	Uterus myomatosus Abd.-Hysterektomie u. Mitnahme d. li. Adnexe	Myome, Endometrium un- gleichmäßig proliferiert, in beginnender Sekretion Li. Ovar: o. B.	Oe ₁	5,15	1,05	6,38
							Oe ₂	0,78	0,22	4,00
							Oe ₃	18,27	7,78	25,44
							Total	24,20	9,05	35,82
							Quotient	3,73	7,36	2,80
1179/62	F.W.	40	8.7.62	24.7.62	Uterus myomatosus Abd.-Hysterektomie unter Belassung der Adnexe	Myome, Endometrium in Sekretion	Oe ₁	9,95	0,98	2,07
							Oe ₂	2,66	0,23	1,56
							Oe ₃	9,36	6,62	15,43
							Total	21,97	7,83	19,06
							Quotient	0,88	6,50	4,78
1266/62	E.L.	39	24.8.62	27.9.62	Ca.-colli I Vagin. Radikaloperation nach Schauta-Stoeckel unter Mitnahme d. li. Adnexe	Plattenepithel-Ca. Endometrium in Proliferation Li. Ovar: o. B.	Oe ₁	5,33	0,53	25,19
							Oe ₂	2,18	0,46	11,27
							Oe ₃	4,13	3,09	20,78
							Total	11,64	4,08	57,24
							Quotient	0,64	3,51	0,52
1279/62	E.Sch.	35	17.7.62	29.8.62	Ca.-colli I Vagin. Radikaloperation nach Schauta-Stoeckel unter Mitnahme d. re. Adnexe	Plattenepithel-Ca. Endometrium in Sekretion Re. Ovar: o. B.	Oe ₁	1,14	0,43	12,64
							Oe ₂	1,93	0,31	6,03
							Oe ₃	18,14	6,94	9,77
							Total	21,21	7,68	28,44
							Quotient	6,37	10,68	0,59

Tab. 19: Oestrogenausscheidung vor und nach Hysterektomie bei 5 Frauen vor der Menopause mit Uterus-exstirpation und Belassung eines oder beider Ovarien - Einzelergebnisse.

Oestrogene	Vor Hysterektomie		Nach Hysterektomie		t - Test		
	I	5 $\pm$ 1 Tg.	II	19 $\pm$ 7 Tg.	III	121 $\pm$ 30 Tg.	I : II IX : III
Oestron		5,21 $\pm$ 1,4 (1,14 - 9,95)		1,05 $\pm$ 0,4 (0,43 - 2,25)		10,98 $\pm$ 3,9 (2,07 - 25,19)	P 0,02 P 0,8
17 β -Oestra- diol		5,00 $\pm$ 2,4 (0,78 - 17,44)		0,27 $\pm$ 0,05 (0,11 - 0,46)		7,37 $\pm$ 2,4 (1,56 - 14,10)	P 0,1 P 0,5
Oestriol		15,50 $\pm$ 4,7 (4,13 - 27,61)		5,13 $\pm$ 1,3 (1,21 - 7,78)		16,54 $\pm$ 2,5 (9,77 - 25,44)	P 0,1 P 0,9
Total		25,62 $\pm$ 6,24 (11,64 - 49,09)		6,44 $\pm$ 1,1 (3,57 - 9,05)		34,43 $\pm$ 6,4 (19,06 - 57,24)	P 0,02 P 0,4

Tab. 20: Oestrogenausscheidung vor und nach Hysterektomie bei 5 Frauen vor der Menopause.
Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung in $\mu\text{g/d}$, Vertrauensgrenzen ($P = 0,05$) und Signifi-
kanztest.

Weitere graphische Darstellungen sollen die Veränderungen der Oestrogenausscheidung nach Ausschaltung der Ovarialfunktion verdeutlichen.

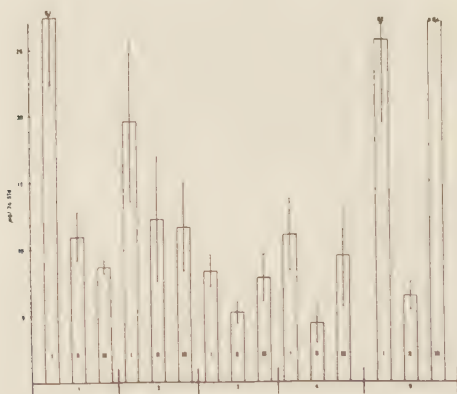


Abb. 12: "Gesamtoestrogenausscheidung" vor (I) und nach (II, III) Ausschaltung der Ovarien für die einzelnen Untersuchungsgruppen (1, 2, 3, 4, 5) in $\mu\text{g}/24 \text{ Std.}$. Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung.

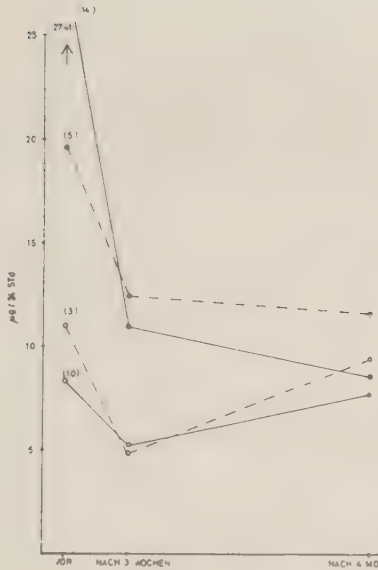


Abb. 13:

"Gesamtoestrogenausscheidung" bei Frauen vor und nach Menopause vor und nach Ovariektomie bzw. Röntgenbestrahlung.

- Frauen vor der Menopause vor u. nach Ovariektomie
- - ● Frauen vor der Menopause vor u. nach Strahlentherapie
- Frauen nach d. Menopause vor u. nach Ovariektomie
- - ○ Frauen nach d. Menopause vor u. nach Strahlentherapie

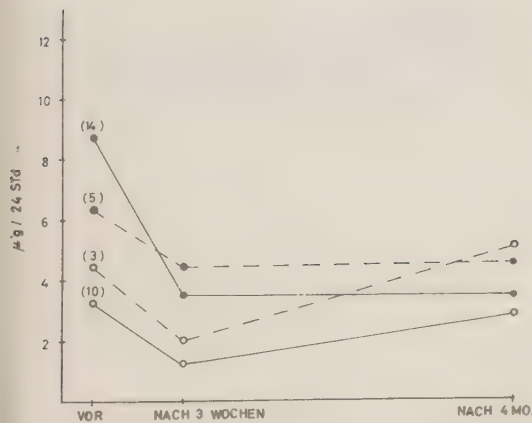


Abb. 14:

Oestronausscheidung bei Frauen vor und nach Menopause vor und nach Ovariektomie bzw. Röntgenbestrahlung.

Abb. 15:

17 β -Oestradiolausscheidung bei
Frauen vor und nach Menopause
vor und nach Ovariectomie bzw.
Röntgenbestrahlung.

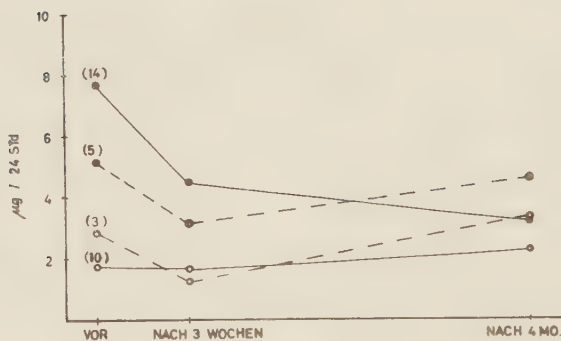
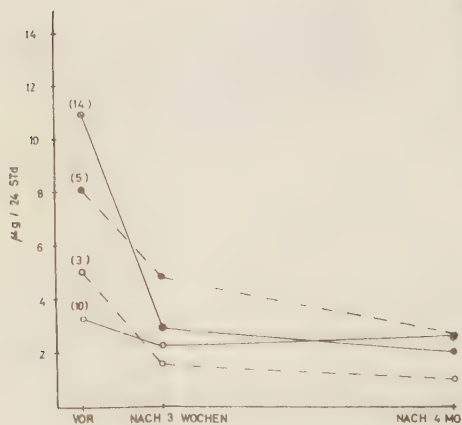


Abb. 16:

Oestriolausscheidung bei Frauen
vor und nach Menopause vor und
nach Ovariectomie bzw. Röntgen-
bestrahlung.



Der Oestriol/ (Oestron + Oestradiol)-Quotient

Bei einer normalen Oestrogenausscheidung im Harn soll das Verhältnis Oestriol/(Oestron + Oestradiol) nach DICZFALUSY (26) bei Männern und Frauen gleich 1 sein. Störungen in der Oestrogenbildung bzw. in ihrem metabolischen Umbau verändern den Quotienten, weil auch eine Ausscheidungsveränderung zu erwarten ist. Der Quotient könnte dann sowohl höher als auch niedriger als 1 sein.

In der folgenden tabellarischen Übersicht sind die mittleren Quotienten der einzelnen Untersuchungsgruppen für die drei Bestimmungszeiträume aufgeführt:

Art d. Fälle	Zahl	I	II	III
Gruppe 1	14	0,62 $\pm$ 0,16	0,48 $\pm$ 0,14	0,44 $\pm$ 0,09
Gruppe 2	5	0,89 $\pm$ 0,19	0,71 $\pm$ 0,07	0,32 $\pm$ 0,05
Gruppe 3	10	0,80 $\pm$ 0,21	0,66 $\pm$ 0,13	0,67 $\pm$ 0,18
Gruppe 4	3	0,96 $\pm$ 0,30	0,64 $\pm$ 0,12	0,14 $\pm$ 0,01
Vergleichsf.	5	0,95 $\pm$ 0,20	5,74 $\pm$ 1,70	1,82 $\pm$ 0,86

Tab. 21: Mittlere Oestrogenquotienten $\pm$ Standardabweichung der einzelnen Untersuchungsgruppen für die 3 Bestimmungen.
Die Anwendung des t-Tests ergab keine signifikanten Unterschiede.

DISKUSSION

Wie die in den Tabellen 12, 14 und 20 zusammengestellten Ergebnisse zeigen, entsprechen die Ausgangswerte (I) der Praemenopause-Gruppen der erwarteten Größenordnung (85). Die Streuung erklärt sich aus dem zum Zeitpunkt des Sammelns unterschiedlichen Zyklusphasen. Der Quotient liegt knapp unter 1.

Die Ausscheidung 18 ± 4 Tage nach Ovariectomie (II) bei Frauen in der Praemenopause (Tab. 12) ist für alle drei Oestrogenfraktionen und für die "Gesamtoestrogene" (Total) signifikant (Oe_1 : P 0,01; Oe_2 : P 0,05; Oe_3 : P 0,05; Total : P 0,01) niedriger. Bei der Untersuchung (III) 112 ± 12 Tage nach Ovariectomie liegen die Mittelwerte gering unter den Werten der ersten postoperativen Kontrolle (II). Der Unterschied ist nicht signifikant. Zwischen I und III sind die Differenzen erwartungsgemäß gleichfalls signifikant. Die mittleren Oestrogenquotienten von II und III sind niedriger als bei I. Der Unterschied ist nicht signifikant. Die Mittelwerte der Oestrogenausscheidung unmittelbar nach Röntgen-Bestrahlung der Ovarien (II) bei Frauen in der Praemenopause (Tab. 14) und bei der Kontrolle 121 ± 28 Tage (III) sind zwar niedriger, unterscheiden sich aber nicht signifikant von den Ausgangswerten. Auch die mittleren Oestrogenquotienten liegen deutlich unter 1, jedoch ohne Signifikanz der Differenzen. Die Oestrogenproduktion der Ovarien kann durch Röntgenbestrahlung in der angewendeten Strahlendosis sicherlich nicht in gleicher Weise abrupt gestoppt werden wie durch Ovariectomie.

In der Gruppe der nach der Menopause ovariectomierten Frauen (Tab. 16) entsprechen die praeoperativen Werte ungefähr der bei der Praemenopause-Gruppe nach Ovariectomie gefundenen Größenordnung. Die Streubreite ist geringer, da die Ausgangswerte (I) durch zyklische Vorgänge nicht mehr beeinflusst sind.

Der mittlere Oestrogenquotient liegt unter 1. Bei der Untersuchung (II) 15 ± 4 Tage nach der Ovariectomie wird ein Abfall gefunden, der sich nur bei Oestron und den "Gesamtoestrogenen" (Total) als signifikant erweist. Bei der Untersuchung (III) 125 ± 25 Tage nach der Ovariectomie liegen die Mittelwerte höher als bei der ersten postoperativen Kontrolle (II). Der Anstieg ist nicht signifikant. Bei vier Fällen bleiben die Werte gleich, in vier Fällen wurde ein Anstieg gefunden. In vier Fällen wurden die Bestimmungen wegen einer durch den Hausarzt zur Behandlung von Ausfallserscheinungen durchgeführten Oestrogentherapie oder Verabreichung von Androgen-Oestrogen-Gemischen nicht ausgewertet. Die mittleren Oestrogenquotienten liegen auch bei den postoperativen Kontrollen (II, III) unter 1. Die Veränderung der Oestrogenquotienten ist nicht signifikant.

Bei den nach der Menopause wegen eines Carzinoms radiumröntgen-bestrahlten Frauen liegen die Ausgangswerte (I) ungefähr in der Größenordnung der Werte der Praemenopause-Gruppe nach Ovariectomie (s. Tab. 18). Bei den weiteren Kontrolluntersuchungen (II : 20 ± 3 Tg.; III : 134 ± 34 Tg. nach der Bestrahlung) sind die Werte gegenüber den Ausgangswerten (I) zwar niedriger, aber die Differenz ist nicht signifikant. Ebenfalls liegen die mittleren Oestrogenquotienten unter 1, unterscheiden sich aber nicht signifikant. Orientierende Bestimmungen der Oestrogenausscheidung bei Frauen gleicher Altersklassen, welchen jedoch ein oder beide Ovarien belassen wurden, zeigten zwar nach der Hysterektomie zunächst einen Abfall der praeoperativ gleichgroßen Oestrogenausscheidung, 121 ± 30 Tage post op. waren die Werte wieder in der Höhe der praeoperativen Ausscheidungsgrößen (s. Tab. 20). Es ist anzunehmen, daß der Ausfall eines Ovars die Oestrogenausscheidung insgesamt allenfalls nur vorübergehend beeinflusst. Interessanterweise sind die Quotienten dieser Fälle gering höher; bei der kleinen Fallzahl ist jedoch eine signifikante Aussage nicht möglich.

Bei Frauen mit intakter Ovarialfunktion bewirkt die Entfernung der Ovarien eine Verminderung der drei klassischen Oestrogene um etwa 50 %. Die Verminderung ist nach unseren Untersuchungen bereits 18 ± 4 Tage nach der Operation nachweisbar und scheint in dieser Größenordnung zu bleiben. Die Werte nach Ovariectomie von zyklisch menstruierten Frauen entsprechen der Oestrogenausscheidung von Frauen nach mehrjähriger Menopause (12). Daß PERSSON und RISHOLM (56) 8 - 10 Tage nach Ovariectomie keine sichere Verminderung der Oestrogenausscheidung fanden, läßt sich nach DICZFALUSY und LAURITZEN (26) mit einer Verzögerung des entero-hepatischen Kreislaufs der Oestrogene oder - sehr viel wahrscheinlicher - durch eine vermehrte adrenale Oestrogenbildung als Folge der postoperativen Belastung erklären. Es kann kein Zweifel bestehen, daß die im Harn nach bilateraler Ovariectomie ausgeschiedenen Oestrogene adrenalen Ursprungs sind.

DICZFALUSY und LAURITZEN (26) führen u. a. folgende Beweise für die adrenale Oestrogenbildung an:

1. Nach doppelseitiger Adrenalektomie oder Hemmung der Steroidsynthese in der Nebennierenrinde durch Cortisonzufuhr wird bei ovariectomierten Frauen die Oestrogenausscheidung stark vermindert.
2. Nach Zufuhr von ACTH wird bei kastrierten Frauen ein Anstieg der Oestrogenausscheidung gefunden.
3. Im Nebennierenvenenblut wurden höhere Oestrogenkonzentrationen gefunden als im peripheren Plasma.
4. Adrenal gebildete Androgene werden in Oestrogene umgewandelt.

Behandlungsphase	Patienten- zahl	Oestron	Ausscheidung in $\mu\text{g}/24$ Std. + S.D. 17 β - Oestradiol	Oestriol	Total
Präoperative Kontroll- werte	18	5,9 $\pm$ 1,1	2,6 $\pm$ 0,5	18,9 $\pm$ 4,8	27,4
8 bis 10 Tage nach Oophorektomie	16	4,2 $\pm$ 3,2	3,1 $\pm$ 1,1	18,8 $\pm$ 6,2	26,1
1 Monat nach Beginn der Cortisonbehandl. (50 mg/d)	12	2,0 $\pm$ 0,4	0,4 $\pm$ 0,2	3,1 $\pm$ 0,9	5,5
Nach 6 Monaten Corti- sonbehandlung	9	2,4 $\pm$ 0,4	1,3 $\pm$ 0,5	1,1 $\pm$ 0,5	4,8
Nach 12 Monaten Cortisonbehandlung	8	3,6 $\pm$ 2,0	3,0 $\pm$ 1,2	2,1 $\pm$ 1,1	8,7

Tab. 22: Cestrogenausscheidung im Harn bei Frauen vor der Menopause, vor und nach Oophorek-
tomie und unter Cortisonbehandlung, in $\mu\text{g}/24$ Std. + Standardabweichung (nach PERSSON
und RISHOLM).

Behandlungsphase	Patienten- zahl	Oestron	Ausscheidung in $\mu\text{g}/24$ Std. + S.D. 17β -Oestradiol	Oestriol	Total
Präoperative Kontroll- werte	36	$2,5 \pm 0,3$	$0,9 \pm 0,3$	$6,4 \pm 1,3$	9,8
8 bis 10 Tage nach Oophorektomie	26	$1,9 \pm 0,3$	$0,7 \pm 0,3$	$6,0 \pm 0,8$	8,6
1 Monat nach Beginn d. Cortisonbehandl. (50 mg/d)	23	$2,6 \pm 0,4$	$1,0 \pm 0,3$	$3,1 \pm 0,6$	6,7
Nach 6 Monaten Cortisonbehandlung	19	$3,3 \pm 0,5$	$1,7 \pm 0,4$	$3,2 \pm 0,5$	8,2
Nach 12 Monaten Cortisonbehandlung	18	$1,9 \pm 0,3$	$1,3 \pm 0,3$	$2,3 \pm 0,5$	5,5

Tab. 23: Oestrogenausscheidung im Harn bei Frauen nach der Menopause, vor und nach Oophorektomie und unter Cortisonbehandlung, in $\mu\text{g}/24$ Stunden + Standardabweichung (nach PERSSON und RISHOLM).

Die nach Ovariectomie ovarieell intakter Frauen weiterbestehende Oestrogenausscheidung entspricht sowohl nach meinen Untersuchungen als auch in der Literatur mitgeteilten Ergebnissen (BULBROOK et al. (22), BULBROOK und GREENWOOD (21), BROWN et al.(14), McBRIDE (47), BREUER et al. (11), TAKAHASHI (68)) den bei Frauen nach mehrjähriger Menopause gefundenen Ausscheidungsgrößen. Bei Frauen mit intakter Ovarialfunktion, die einer Röntgenbestrahlung zugeführt wurden, vollzieht sich dieser Vorgang langsamer.

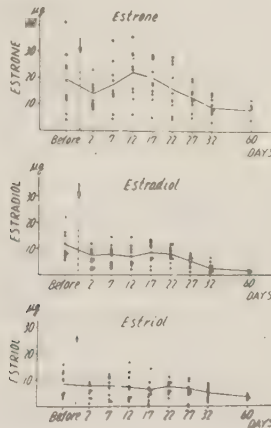


Abb. 17: Oestrogenausscheidung im Harn vor und nach Ovariectomie bei klimakterischen Frauen, Einzelfractionen in µg/24 Std. (nach TAKAHASHI).

Es könnte vermutet werden, daß die Ovarien der Frauen nach mehrjähriger Menopause kaum Oestrogene bilden und daß die noch ausgeschiedenen Oestrogene adrenalen Ursprungs sind.

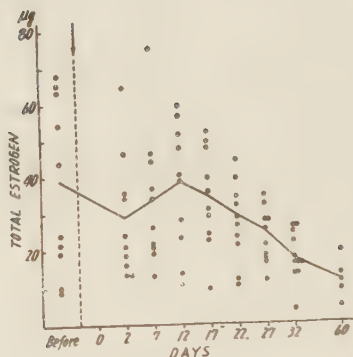


Abb. 18: Oestrogenausscheidung im Harn vor und nach Ovariectomie bei klimakterischen Frauen, "Gesamtoestrogene" in $\mu\text{g}/24$ Std. (nach TAKAHASHI).

Aus den eigenen Ergebnissen möchte ich annehmen, daß das Altersovar in geringem Umfang Oestrogene bilden kann, da die Ovariectomie bei diesen Frauen zu einer weiteren, wenn auch relativ geringfügigen Verminderung der Oestrogenausscheidung führt. Nach den bekannten morphologischen Veränderungen an alternden Ovarien (R. SCHRÖDER (61, 63), OBER (52)) ist für drei bis vier Jahre nach der Menopause eine ovarielle Oestrogenbildung möglich. Der Anstieg der gonadotropen Aktivität des Hypophysenvorderlappens nach Eintritt der Menopause schließt das Weiterbestehen einer geringen Oestrogenbildung in den Ovarien nicht aus. In der von PEDERSEN-BJERGAARD und TÖNNESSEN (55) dargestellten "Lebenskurve" der Ausscheidung der Oestrogene und Gonadotropine sind diese Relationen dargestellt.

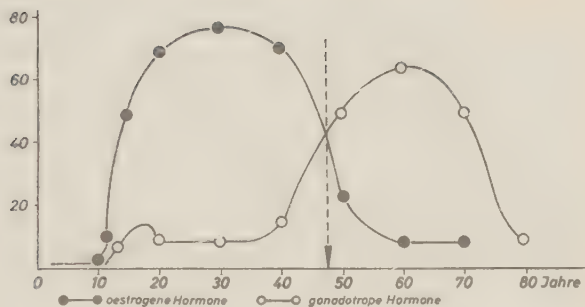


Abb. 19: Die "Lebenskurve" der Ausscheidung von oestrogenen Hormonen (in M.E. und gonadotropen Hormonen, in R.E. Mw/24 Std. bei 360 Frauen) (nach PEDERSEN-BJERGAARD und TÖNNESSEN, 1948).

Die Veränderungen erfolgen allmählich, der Anstieg der Gonadotropinausscheidung beginnt zwar bald nach der Menopause, erreicht aber erst nach 10 bis 15 Jahren das Maximum, wie ALBERT et al. (1) (siehe Abb. 20, 21) zeigen konnten.

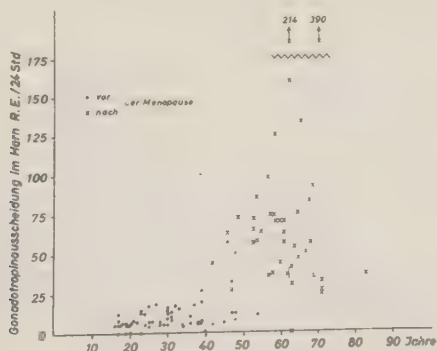


Abb. 20: Gonadotropinausscheidung in Abhängigkeit vom Lebensalter (110 Frauen) (nach ALBERT et al., 1956, mod.).

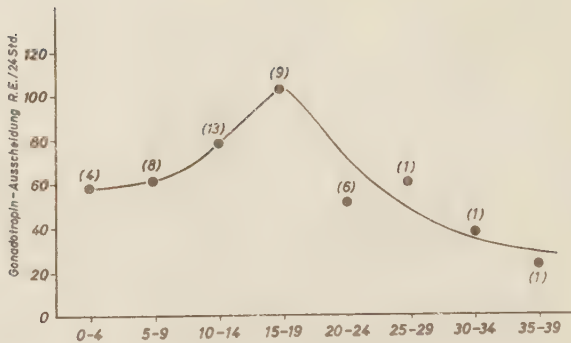


Abb. 21: Gonadotropinausscheidung im Harn nach der Menopause, 5-Jahres-Abschnitte, 43 Frauen (nach ALBERT et al., 1956).

BETTENDORF et al. (9) konnten eine erhöhte gonadotrope Aktivität der Adenohypophyse finden. Von BUCHHOLZ et al. (20), APOSTOLAKIS und VOIGT (5) sowie VIELHAUER und DÖLLE (71) werden Mittelwerte der Gonadotropinausscheidung nach der Menopause angegeben, die zwischen 70 und 90 HMG/E in 24 Std. schwanken. Nach Ausschaltung der Ovarien durch Operation oder Röntgenbestrahlung scheint die Enthemmung der gonadotropen Aktivität der Adenohypophyse bei Frauen mit zyklischer Ovarialfunktion schneller als bei spontaner Menopause zu erfolgen. Eine solche Beobachtung teilte LORRAINE (43) mit, der die Gonadotropinausscheidung bei einer 41-jährigen Frau mit biphasischem Zyklus vor und nach Röntgenkastration untersuchen konnte. Nach Röntgenkastration erfolgt unmittelbar ein Anstieg und vier Wochen später sind die bei Frauen nach der Menopause beobachteten Ausscheidungsgrößen erreicht.

BUCHHOLZ (19) nimmt aufgrund von Untersuchungen der Gonadotropinausscheidung in der Geschlechtsreife, 2 bis 3 Monate nach Kastration, in der Menopause und 2 Jahre nach Kastration an, daß die geringe Oestrogenproduktion solcher Ovarien nicht ausreicht, die Hypophyse noch in einem gewissen Umfang zu zügeln und eine völlige Enthemmung zu verhindern. Werden die Ovarien entfernt, fällt der letzte Zügel der Beeinflussung der Gonadotropinbildung und die Ausscheidung steigt an, bis nach einer bestimmten Zeit das Höchstmaß der Funktionsfähigkeit der Hypophyse erreicht ist.

Der Quotient Oestriol/(Oestron + 17β -Oestradiol) ist nach der Kastration verändert. Der Oestrogenquotient wird kleiner, weil Oestriol mehr vermindert wird als Oestron und 17β -Oestradiol. Die gleiche Beobachtung haben DICZFALUSY et al. (25), NISSEN-MEYER und SVERDRUP (51) sowie BROWN (15) mitgeteilt. NISSEN-MEYER sowie PERSSON und RISHOLM behaupten aber, eine eindeutige Erniedrigung des Oestriol könne man erst nach Beginn einer Cortisontherapie erzielen. Diese Beobachtung geben die beiden Autoren als einen weiteren Beweis für eine adrenale Oestrogenbildung an. Die Erniedrigung des mittleren Oestrogenquotienten kann jedoch nach meinen Untersuchungen ohne Cortisongaben erzielt werden, was einen sogenannten Cortisoneffekt zweifelhaft macht.

Zusammenfassend läßt sich für die Oestrogenausscheidung in der Praemenopause und nach der Menopause sagen:

1. In der Praemenopause und nach der Menopause besteht eine basale Oestrogensekretion.
2. Die Oestrogene nach der Menopause stammen sowohl aus den Ovarien als auch aus der Nebennierenrinde.
3. Nach Ovariektomie und Röntgenbestrahlung der Ovarien stammen die Oestrogene nur aus der Nebennierenrinde.
4. Für eine Stimulierung des Endometrium nach der Menopause sind die in der Nebennierenrinde gebildeten Oestrogene nicht ausreichend.
5. Eine physiologische Bedeutung der adrenal gebildeten Oestrogene ist nicht bewiesen.

Patient	Behandlung	Anzahl unter- suchter Fälle	Gesamtoestrogene		$\frac{Oe_3}{Oe_1 - Oe_2} \cdot Q$
			Mittel- wert	Spannweite	
Prämenopause	keine	9	21	9,3 - 59,7	1,6
	Rö-Ovarial- bestrahlung	3	7,2	3,1 - 11,9	0,55
	Oophorektomie u. Corticoste- roidbehandl.	4	3,7	1,3 - 6,2	0,34
Postmenopause	Rö-Ovarial- bestrahl. u. Corticosteroid- behandlung	6	4,0	1,4 - 8,2	0,58
	keine	14	8,9	2,4 - 17,7	0,70
	Oophorektomie	3	9,3	7,5 - 13,0	0,34

Tab. 24: Ausscheidung von "Gesamtoestrogenen" (Oestron, 17 β -Oestradiol und Oestriol) bei Fällen von Mamma-Carzinom nach verschiedener Behandlung (nach NISSEN-MEYER und SVERDRUP, Methode BROWN).

In der operativen Gynäkologie bestand lange Zeit die Auffassung und bei vielen Autoren besteht heute noch die Meinung, bei alternden Frauen, die einer Uterusexstirpation unterzogen werden müssen, auch gesunde Ovarien zu entfernen, da ihre Oestrogenproduktion bedeutungslos sei und sie außerdem potentielle Krankheitsherde wären.

Diese Auffassung hat sich in der letzten Zeit gewandelt, weil es - auch nach unseren Untersuchungen - sicher ist, daß die alternden Ovarien zumindest eine zeitlang in meßbarer Größenordnung Oestrogene bilden und weil das Risiko einer späteren malignen Entartung von während der Operation makroskopisch gesund befundenen Ovarien nur gering sei. Nach STURGIS (67) beträgt sie weniger als 2 %. Diese Auffassung wird auch durch internistische Untersuchungen unterstützt, da festgestellt werden konnte, daß bei Kastraten Arteriosklerose und andere Erkrankungen häufiger auftreten oder zeitlich früher manifest wurden (10, 33, 54, 60).

In moderneren Operationslehren (KÄSER und IKLE (40), OBER und MEINRENKEN (53) wird deshalb die Belassung gesunder Ovarien empfohlen. OBER und MEINRENKEN belassen in geeigneten Fällen bis zum 50. Lebensjahr bei Frauen mit Cervix-Carzinomen wenigstens ein Ovar. Ein Zusammenhang zwischen Plattenepithel-Carzinomen der Cervix und der Ovarialfunktion wurde bisher nicht bewiesen. Eine Metastasierung dieses Carzinoms in die Ovarien sei selten. Diese beiden Autoren fanden nur an 2 von 333 untersuchten Ovarien Plattenepithelcarzinom-Metastasen bei bereits massivem Lymphknotenbefall. ROSTOSKI (59) fand bei 1134 Operationspräparaten von Cervix-Carzinomen nur zweimal Ovarialmetastasen, die von gleichzeitig bestehenden Carzinomen des Magen-Darm-Traktes ausgingen. WÜRTERLE (73) konnte keine Abhängigkeit der 5-Jahresheilung vom Belassen oder Entfernen der Ovarien bei nach WERTHEIM oder SCHAUTA operierten Fällen mit Cervix-Carzinom feststellen.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Arbeit ist in einen allgemeinen und einen experimentellen Teil gegliedert.

Der allgemeine Teil beginnt mit einem Einblick in die Anatomie und Histologie der Ovarien, der Nebennieren und der Hypophyse. Unter Berücksichtigung der Beziehungen zwischen Hypothalamus und Hypophyse wird auf die endokrine Regulation eingegangen.

Es folgt die Darstellung der Nomenklatur der Sexualhormone und der Nebennierenrindenhormone.

Nach einer kurzen Besprechung der physiologischen Wirkung der Oestrogene werden die derzeitigen Vorstellungen über die biochemische Wirkungsweise der Hormone beschrieben.

Ein Kapitel ist der Oestrogenausscheidung im Harn bei der geschlechtsreifen Frau und der Frau im Klimakterium, in Menopause und Postmenopause gewidmet.

Es folgt die Beschreibung der Bestimmungsmethode nach BROWN und eine Diskussion über die Zuverlässigkeitskriterien mit Angaben eigener Ergebnisse, welche mit Mitteilungen anderer Autoren verglichen und in der gleichen Fehlerbreite gefunden wurden.

Außerdem wird auf die Berechnungen, auf das Untersuchungsgut und die Technik des Harnsammelns hingewiesen.

Es wurde die Oestrogenausscheidung bei 14 Frauen in der Praemenopause vor und nach Ovariectomie, bei 5 Frauen in der Praemenopause vor und nach Röntgenbestrahlung der Ovarien, bei 10 Frauen nach der Menopause vor und nach Ovariectomie, bei 3 Frauen nach der Menopause vor und nach Radium-Röntgen-Intensiv-Bestrahlung kurz vor Ausschaltung der Ovarien und 3 Wochen bzw. etwa 3 Monate danach bestimmt.

Aus den Untersuchungen geht hervor, daß die Ausscheidung der Oestrogene nach Ovariectomie oder Röntgenkastration signifikant abfällt. Die trotz des Wegfalls der Ovarien gefundene Ausscheidung, die in Übereinstimmung mit den in der Literatur angegebenen Ergebnissen (s. Tab. 22, 23, Abb. 17, 18) in einer Größenordnung von ca. 10 µg liegt, kann nur auf eine extraovarielle Oestrogenquelle zurückgeführt werden. Diese kann nach Vorstellungen über den Metabolismus der Steroide nur die Nebennierenrinde sein (26). Dazu werden weitere Beweise angeführt.

Die Ergebnisse bestätigen die Annahme, daß das alternde Ovar noch in geringem Umfange Oestrogene bildet und daß nach Aufhören dieser ovariellen Oestrogenbildung die Nebennierenrinde die einzige Oestrogenquelle darstellt. Die Bedeutung dieser Befunde für die Klinik wird diskutiert, und es wird darin eine weitere Stütze der heutigen Auffassung der operativen Gynäkologie gesehen, bei operativen Interventionen alternden Frauen makroskopisch gesunde Ovarien zu belassen.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- 1.) ALBERT, A., R.V. RANDALL, R.A. SMITH and C.E. JOHNSON:
Urinary Excretion of Gonadotrophin as a Function of Age.
In: Engle-Pincus: Hormones and the Aging Process.
New York: Academic Press 1956.
- 2.) AMMON, R., W. DIRSCHERL:
Fermente, Hormone, Vitamine, Bd. II Hormone,
Stuttgart: Thieme 1960.
- 3.) APOSTOLAKIS, M.:
Detection and Estimation of Pituitary Gonadotrophins
in Human Plasma. J. Endocr. 19 (1959) 377.
- 4.) APOSTOLAKIS, M. and J.A. LORAIN:
Renal Clearance of pituitary Gonadotropins in
postmenopausal Women.
J. clin. Endocr. 20 (1960) 1437 - 1444.
- 5.) APOSTOLAKIS, M. und K.D. VOIGT:
Gonadotropine. Stuttgart: Thieme 1965.
- 6.) BAULD, W.S.:
A Method for the Determination of Oestriol, Oestrone
and Oestradiol-17 β in Human Urine by Partition
Chromatography and Colorimetric Estimation.
Biochem. J. 63 (1956) 488 - 495.
- 7.) BAYER, J.M., H. BREUER und W. NOCKE:
Die Ausscheidung der Oestrogene im Urin beim
Mamma-Carzinom vor und nach Ovariectomie sowie
spontaner Postmenopause. - Ein Beitrag zur Frage
der adrenalen Oestrogene.
Langenb. Arc. u. Dtsch. Z. Chir. 288 (1958) 84 - 95.
- 8.) BENNINGHOFF, A. und K. GOERTTLER:
Nebenniere, Glandula suprarenalis
In: Lehrbuch d. Anat. d. Menschen, II, 5. neubearb.
Aufl. (1960) 358 - 363.
- 9.) BETTENDORF, G., M. APOSTOLAKIS und K.D. VOIGT:
Darstellung von Gonadotropin aus menschlichen
Hypophysen.
Acta endocr. (Kbh) 41 (1962) 1 - 13.

- 10.) BREHM, H.:
Wann darf man ohne nachteilige Folgen Ovarien entfernen?
Arch. Gynäk. 195 (1961) 240 - 244.
- 11.) BREUER, H., G. GEISSLER und F.C. MITCHELL u. W. NOCKE:
Zur Bestimmung der Oestrogene im Urin.
Klin. Wschr. 35 (1957) 672 - 674.
- 12.) BROWN, J.B.:
In: A.R. Currie: Endocrine Aspects of Breast Cancer. Edinburgh: Livingstone 1958, zit. bei 26, S. 286.
- 13.) BROWN, J.B., R.D. BULBROOK and F.C. GREENWOOD:
An Evaluation of a Chemical Method for the Estimation of Oestriol, Oestrone and Oestradiol-17 β in Human Urine.
J. Endocr. 16 (1957) 41 - 48.
- 14.) BROWN, J.B., C.W.A. FALCONER and J.A. STRONG:
Urinary Oestrogens of Adrenal Origin in Women with Breast Cancer.
J. Endocr. 19 (1959) 52 - 63.
- 15.) BROWN, J.B., R. KELLAR and G.D. MATTHEW:
Preliminary Observations on Urinary Oestrogen Excretion in Certain Gynological Disorders.
J. Obstetr. Gynaec. Brit. Emp. 66 (1959) 177 - 211.
- 16.) BROWN, J.B., A. KLOPPER and J.A. LORAIN:
The Urinary Excretion of Oestrogens, Pregnanediol and Gonadotrophins during the Menstrual Cycle.
J. Endocr. 17 (1958) 401 - 410.
- 17.) BROWN, J.B.,
Biochem. J. 60 (1955) 185
- 18.) BUCHHOLZ, R.:
Quantitative Bestimmungen der gonadotropen Hypophysenhormone im Zyklus.
Geburtsh. u. Frauenh. 17 (1957) 707 - 716.
- 19.) BUCHHOLZ, R.:
In: Symposium über Krebsprobleme.
Berlin-Göttingen-Heidelberg. Springer 1961, 80 - 89.
- 20.) BUCHHOLZ, R., L. NOCKE und W. NOCKE:
Über die Ausscheidung von Keimdrüsensteroiden, Nebennierensteroiden und hypophysären Gonadotropinen bei "testiculärer Feminisierung".
Arch. Gynaek. 198 (1963) 412 - 420.

- 21.) BULBROOK, R.D. and F.C. GREENWOOD:
Persistence of Urinary Oestrogen Excretion
after Oophorectomy and Adrenalectomy.
Brit. med. J. 1 (1957) 662 - 666.
- 22.) BULBROOK, R.D., G.J. HADFIELD and E.F. SCOWEN:
Oophorectomy in Breast Cancer. An Attempt to
correlate Clinical Results with Oestrogen Production.
Brit. med. J. II (1958) 7 - 11.
- 23.) BUTENANDT, A. und P. KARLSON:
Über die Isolierung eines Metamorphosehormons
der Insekten in kristalliner Form.
Z. Naturf. B. 9 (1954) 389 - 391.
- 24.) CLEVER, U.:
The Effect of Ecdysone on Gene Activity.
Patterns in Giant Chromosomes.
In: Karlson, P. Mechanism of Hormone Action.
A Nato advanced Study Institute.
Meersburg/Bodensee 20. - 26.5.1964.
Acad. Press. New York and London.
Stuttgart: Thieme 1965, 142 - 148.
- 25.) DICZFALUSY, E., G. NOTTER, F. EDSMYR and A. WESTMAN:
Estrogen Excretion in Breast Cancer Patients
before and after Ovarian Irradiation and Oophor-
ectomy.
J. clin. Endocr. 19 (1959) 1230 - 1244.
- 26.) DICZFALUSY, E. und Ch. LAURITZEN:
Oestrogene beim Menschen.
Göttingen-Berlin-Heidelberg, Springer 1961.
- 27.) DIRSCHERL, W.:
Über die Wirkungsweise der Steroidhormone.
5. Coll. Ges. Phys. Chem. 162 Berlin-Göttingen-
Heidelberg, Springer (1955) 162 - 191.
- 28.) FONG, C.T.O., L. SILVER, D.R. CHRISTMAS and I.L. SCHWARTZ:
On the Mechanism of Action of the Antidiuretic
Hormone (Vasopressin).
Proc. nat. Acad. Sci. (Wash) 46 (1960) 1273 - 1277.
- 29.) GREENBLATT, R.B.:
Histologic Changes in the Ovary following
Gonadotropin Administration.
Amer. J. Obstet. Gynec. 42 (1941) 983 - 996.
- 30.) GUSTAVSON, R.G., E.E. HAYS and T.R. WOOD:
Proc. Amer. Soc. biol. Chem. 8 XLIII (1937).
Zit. bei: 26, 288.

- 31.) GUSTAVSON, R.G., L.W. MASON, E.E. HAYS, T.R. WOOD
and F.E. D'AMOUR:
The Qualitative Determination of Estrogenic
Substances in Normal Female Urine during the
Menstrual Cycle.
Amer. J. Obstet. Gynec. 35 (1938) 115 - 123.
- 32.) HARRIS, G.W.:
Das Zentralnervensystem und die endokrinen Drüsen.
Oxford: 1964. In: Sandoz 242 - 251.
- 33.) HAUSER, G.A. und R. WENNER:
Das Klimakterium der Frau.
In: Ergebnisse der Inneren Medizin und Kinder-
heilk. 16 Berlin-Göttingen-Heidelberg, Springer
1961, 189 - 190.
- 34.) HECHTER, O., G. LESTER:
Cell Permeability and Hormone Action.
Recent Progr. Hormone Res. 16 (1960) 139 - 186.
- 35.) HENDERSON, W.R. and I.W. ROLANDS:
The Gonadotropic Activity of Anterior Pituitary
Gland in Relation to Increased Intracranial
Pressure.
Brit. med. J. (1938) 1094 - 1097.
- 36.) JAILER, J.W.:
A Fluorimetric Method for the Clinical Determina-
tion of Estrone and Estradiol.
J. clin. Endocr. 8 (1948) 564 - 579.
- 37.) KARLSON, P.:
Biochemical Studies on Insect Hormones.
In: Vitamins and Hormones 14 (1956) 227 - 266.
- 38.) KARLSON, P.:
Biochemische Wirkungsweise der Hormone.
Dtsch. Med. Wschr. 86 (1961) 668 - 674.
- 39.) KARLSON, P.:
Hormonwirkung durch Genaktivierung und
Enzyminduktion.
In: Karlson, P.: Mechanism of Hormone Action.
A Nato Advanced Study Institute.
Meersburg/Bodensee 20. - 26.5.1964. Stuttgart:
Thieme 1965. Academic Press New York, London.
139 - 141.
- 40.) KÄSER, O. und F.H. IKLE:
Atlas d. Gynäkolog. Operationen.
Stuttgart:Thieme 1960.

- 41.) LEHNINGER, A.L.:
Symposium on Enzyme. Kyoto: 1957, 297.
Zit. bei: 38
- 42.) LEHNINGER, A.L.:
Reversal of Thyroxine Induced Swelling of Rat
Liver Mitochondria by Adenosine Triphosphate.
J. Biol. Chem. 234 (1959) 2187 - 2195.
- 43.) LORAIN, J.A.:
Clinical Application of Hormone Assay Edinburgh
and London: E. & S. Livingstone Ltd. 1958, 57.
- 44.) LORAIN, J.A. and E.T.BELL:
Hormone Excretion during the Normal Menstrual
Cycle.
Lancet 1963/I 1340 - 1342.
- 45.) MARTIN, C. und B. HESS:
Arch. Biochem. 33 (1951) 486.
Zit. bei: 8
- 46.) McARTHUR, J.W., F.M. INGERSOLL and J. WORCESTER:
Urinary Excretion of Interstitial-Cell Stimulating
Hormone by Normal Males and Females of Various
ages.
J. clin. Endocr. 18 (1958) 460 - 469.
- 47.) McBRIDE, J.M.:
Estrogen Excretion Levels in the Normal Post-
menopausal Woman.
J. clin. Endocr. 17 (1957) 1440 - 1447.
- 48.) MUELLER, G.C.:
The Role of RNA and Protein Synthesis in
Estrogen Action.
In: Karlson, P., Mechanism of Hormone Action.
A Nato Advanced Study Institute.
Meersburg/Bodensee 20. - 26. 5. 1964.
Stuttgart: Thieme 1965. Acad. Press. New York
and London 228 - 265.
- 49.) MUELLER, G.C., J. GORSKI and T.Y. AIZAWA:
The Role of Protein Synthesis in early Estrogen
Action.
Proc. Nat. Acad. Sci. (Wash) 47 (1961), 164 - 169.
- 50.) NIKITOWITCH-WINER, M.B.:
Induction of Ovulation in rats by direct Intra-
pituitary Infusion of Median Eminence extracts.
Endocrinology 70 (1962) 350 - 358.

- 51.) NISSEN-MEYER, R. und A. SVERDRUP:
Mem. Soc. Endocr. 10 (1961) 156.
Zit. bei: 26, S. 432.
- 52.) OBER, K.G.:
Ovar. In: Labhardt, A.: Klinik d. Inneren
Sekretion. Berlin-Göttingen-Heidelberg:
Springer 1957, 488.
- 53.) OBER, K.G. u. H. MEINRENKEN:
Gynäkologische Operationen.
In: Guleke, N. und R. Zenker: Allgemeine und
spezielle chirurgische Operationslehre.
Berlin-Göttingen-Heidelberg:
Springer 1964, Bd. IX.
- 54.) OLIVER, M.F. and G.S. BOYD:
Endocrine Aspects of Coronary Sclerosis.
Lancet 22 (1956) 1273 - 1276.
- 55.) PEDERSEN-BJERGAARD, K. und M. TÖNNESEN:
Acta endocr. (Kbh.) 1 (1948) 38.
Zit. bei: 29, S. 334.
- 56.) PERSSON, B.H. und L. RISHOLM:
Zitiert bei: 29, S. 431 u. 432.
- 57.) RASMUSSEN, H., I.L. SCHWARTZ, M.A. SCHOESSLER and G.
HOCHSTER:
Studies on the Mechanism of Action of Vasopressin.
Proc. nat. Acad. Sci (Wash.) 46 (1960), 1278 - 1287.
- 58.) ROMEIS, B.:
Innersekretorische Drüsen II, Hypophyse
In: Möllendorf, W.: Handbuch der mikroskopischen
Anat. d. Menschen 6, 3, Berlin: Springer 1940.
- 59.) ROSTOSKI, W.:
Diss. Leipzig 1953.
Endometriumbefund bei Kollum-Carzinom.
- 60.) SCHETTLER, G.:
Ätiologie und Prophylaxe der Arteriosklerose.
Internist 3, Berlin: 1961, 119 - 125.
- 61.) SCHRÖDER, R.:
Die normale Histologie der weiblichen Geschlechts-
organe.
In: Liepmann, W.: Kurzgefaßtes Handbuch d. gesamten
Frauenheilkunde, Leipzig: F.C.W. Vogel 1914.
- 62.) SCHRÖDER, R.:
Die weiblichen Genitalorgane.
In: v. Möllendorf, W., Handbuch d. mikrosk. Anat.
d. Menschen, 7, 1, Berlin: Springer 1930, 329 - 556.

- 63.) SCHRÖDER, R.:
Lehrbuch d. Gynäkologie.
Leipzig: VEB Thieme 1959, S. 22.
- 64.) SCHWARTZ, I.L., H. RASMUSSEN, M.A. SCHOESSLER, L. SILVER
and C.T.O. FONG:
Relation of Chemical Attachement to Physiological
Action of Vasopressin.
Proc. nat. Acad. Sci (Wash.) 46 (1960), 1288 - 1298.
- 65.) SEKERIS, C.E.:
Action of Exdysone on RNA and Protein Metabolism
in the Blowfly *Calliphora Erythrocephala*.
In: Karlson, P.: Mechanism of Hormone Action.
A Nato Advanced Study Institute, Meersburg/Bodensee
20. - 26. 5. 1964, Stuttgart: Thieme 1965.
Acad. Press New York and London, 149 - 167.
- 66.) SPATZ, H.:
Das Hypophysen-Hypothalamus-System und seine Be-
deutung für die Fortpflanzung.
Verh. Anat. Ges. 51 (Mainz) 1953, 46 - 86.
- 67.) STURGIS, S.H.:
In: Telinde, R.W., L.R. Wharton: Ovarian function
following Pelvic Operation. An experimental study
on monkeys.
Amer. J. Obstet. Gynec. 80 (1960), 859 - 860.
- 68.) TAKAHASHI, K.:
On the Extra-Ovarian Origin of Estrogen.
Tohoku J. Exper. Med. 75 (1961), 207 - 222.
- 69.) TALALAY, P., H.G. WILLIAMS-ASHMAN:
Participation of Steroid Hormones in the Enzymatic
Transfer of Hydrogen.
Recent Progr. Hormone Res. 16 (1960), 1 - 47.
- 70.) TONUTTI, E.:
Normale Anatomie d. endokrinen Drüsen und
endokrine Regulation.
In: Kaufmann, E., M. Staemmler: Lehrbuch d. spez.
path. Anat. 11. + 12. Aufl. I/2. Berlin: Walter
de Gruyter (1956), 1285 - 1423.
- 71.) VIELHAUER, E. und W. DÖLLE:
Gonadotropinspiegel in Blut und Urin von Frauen
mit idiopathischer Lebercirrhose in der Menopause.
Acta hepato-splen. 9 (1962), 293 - 300.
- 72.) VILLEE, C.A., D.D. HAGERMAN and P.B. JOEL:
An Enzymatic Basis for the Physiologic Functions
of Estrogens.
Recent Progr. Hormone Res. 16 (1960), 49 - 77.

- 73.) WÜRTERLE, A.:
Wiss. Tag. d. Med. Ges. f. Geburtsh. u.
Gynäk. Leipzig 1953.
Ref.: Zbl. Gynäk. 75 (1953), 1717.
- 74.) WÜRTERLE, A. und W. SCHMIDT:
Hormonuntersuchungen im mensuellen Zyklus.
Zbl. f. Gynäk. 81 (1959), 35, 1389 - 1396.
- 75.) ZILLIG, W.:
Die Synthese der Proteine in der Zelle.
Dtsch. med. Wschr. 83 (1958), 980 - 982.
- 76.) ZONDEK, B.:
Hormone des Ovariums und des Hypophysenvorder-
lappens.
Wien: Springer 1935, zit. bei: 26, S. 297.

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren
Professoren und Dozenten:

In München:

Autrum
Bachmann
Bernsmeier
Bleichert
Brauner
Butenandt
Büngeler
Dane
Dziallas
Eyer
Faessler
Forell
Grill
Hartenbach
Huisgen
Kapal
Karlson
Krone
Lang, J.
v. Lanz
Mayet
Reichel
Romeis
Wagner, R.
Wallraff
Wetterer
Wetzstein
Wiberg
Wieland

In Marburg:

Beckmann
Berendes
Bock
Braun-Falco
Exner
Förster
Gedigk
Gerok
Hamm
Hartmann, F.
Heuser
Hildebrandt
Hornung
Huber
Jacob
Krönke
Linneweh
Löhr
Lübberts
v. Manger-König
Marx
Maurath
du Mesnil de Rochemont
Neubauer
Rodeck
Schmid
Schölmerich
Schwaiger
Siegert
Siess
Stein
Stender
Straub
Streicher
Würterle

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med.
WÜRTERLE für die freundliche Überlassung des Themas
und die wertvolle Unterstützung während der Arbeiten.

Herrn Dr. TREUSCH danke ich für die bereitwillige Hilfe
und Beratung zur Ausführung der statistischen Berechnungen.

L e b e n s l a u f

Am 16. 8. 1937 wurde ich - Oskar Zelder - als Sohn des praktischen Arztes Dr. med. Oskar Zelder und seiner Ehefrau Waltraud, geb. Biehal, in Mährisch-Schönberg/Sudeteten, geboren.

Die Volksschulbildung erhielt ich von 1943 bis 1944 in Mährisch-Schönberg, von 1946 bis 1948 in Fürstenberg, Kreis Waldeck, und von 1948 bis 1949 in Goddelsheim, Kreis Waldeck, Hessen.

Von 1949 bis 1958 besuchte ich die "Alte Landesschule", Realgymnasium mit neusprachlichem Zweig, in Korbach, Kreis Waldeck. Dort legte ich am 4. 3. 1958 die Reifeprüfung ab.

Im Sommersemester 1958 begann ich mit dem Medizinstudium an der Ludwig-Maximilian-Universität in München. Am 27.7.1959 bestand ich die Naturwissenschaftliche Vorprüfung und am 21. 4. 1961 die Ärztliche Vorprüfung. Nach einem klinischen Semester setzte ich im Winter 1961/62 mein Studium an der Philipps-Universität in Marburg/Lahn fort, wo ich am 16.10. 1964 die Ärztliche Prüfung ablegte.

Als Medizinalassistent war ich vom 1.12.1964 bis 31.9.1965 am Pathologischen Institut der Universität Marburg, vom 1.10. 1965 bis 31.1.1966 an der Chirurgischen Universitätsklinik, vom 1.2.1966 bis 31.7.1966 an der Medizinischen Universitätsklinik und vom 15.8.1966 bis 15.12.1966 an der Universitäts-Frauenklinik in Marburg/Lahn tätig.

Seit dem 15.1.1967 bin ich Assistenzarzt an der Chirurgischen-Universitätsklinik in Marburg/L.

